

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

Documento gerado em 09/03/2026 às 14:54:44

Em 09/03/2026 às 14:52:53 não foram encontrados registros de pessoas físicas ou jurídicas para o critério de pesquisa informado:

CNPJ: 05782733000220

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



 DADOS ATUALIZADOS

Dados atualizados até: 03/2026 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - CEIS) , 03/2026 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - CNEP) , 03/2026 (Diário Oficial da União - CEAF) , 03/2026 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - Acordos de Leniência) , 03/2026 (Sistema Integrado de Administração Financeira do Governo Federal (SIAFI) - CEPIM)

Dados da consulta: 09/03/2026 14:54:59

FILTROS APLICADOS:

CPF / CNPJ sancionado: 05782733000220

Consulta

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



Improbidade Administrativa e Inelegibilidade

Certidão Negativa

Certifico que nesta data (09/03/2026 às 14:56) NÃO CONSTA no Cadastro Nacional de Condenações Cíveis por Ato de Improbidade Administrativa e Inelegibilidade registros de condenação com trânsito em julgado ou sanção ativa quanto ao CNPJ nº 05.782.733/0002-20.

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

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

Esta certidão é expedida gratuitamente. Sua autenticidade pode ser por meio do número de controle 69AF.09B3.4D34.7963 no seguinte endereço: https://www.cnj.jus.br/improbidade_adm/autenticar_certidao.php

CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA F01
 RUA ANTÔNIO DELLAI, 670, VILA SANTUCCI, LEME/SP - CEP: 13614165
 CNPJ: 05.782.733/0002-20 INSCRIÇÃO ESTADUAL: 415071808113
 E-mail/Site: ciamed@ciamedrs.com.br / www.ciamed.com.br
 Fone/Fax: 5137519300

BANCO PARA DEPÓSITO: Banco do Brasil
 AG: 4044-4
 CC: 5602-2

MUNICIPIO DE CAPAO BONITO / SP - MODALIDADE: Pregao Eletronico - PE / 002/2026 - N° PROCESSO: 001/2026 - ABERTURA: 25/02/2026 08:00 - LANCES: 25/02/2026 09:00

LOTE	ITEM	DESCRIÇÃO	EMBALAGEM	QUANTIDADE	UNID.	VLR. TRIBUTADO ICMS	DESONERAÇÃO ICMS	VLR. FINAL PROPOSTA	VLR. TOTAL
	6	ACIDO VALPROICO 250MG (C1) X 50 CAP	FRASCO COM 50 CÁPSULAS	180.000,0000	CAP	0,2680	0,0000	0,2680	48.240,00

FABRICANTE: ABBOTT NOME COMERCIAL: DEPAKENE VALOR UNITÁRIO DO ITEM: Dois mil seiscentos e oitenta décimos de milésimos de real
 PROCEDÊNCIA: Nacional VALOR TOTAL DO ITEM: Quarenta e oito mil, duzentos e quarenta reais
 CLASSIFICAÇÃO: NOVO REGISTRO: 1055303150079

TOTAL DO LOTE: Quarenta e oito mil, duzentos e quarenta reais

TOTAL DO LOTE: 48.240,00

TOTAL GLOBAL: Quarenta e oito mil, duzentos e quarenta reais

TOTAL GLOBAL: 48.240,00

PRAZO DE PAGAMENTO: VENDA DEPOSITO 30 DIAS

ENTREGA: 15 DIAS

VALIDADE DA PROPOSTA: 60 DIAS

Declaramos que nossos produtos atendem as especificações físico-químicos e microbiológicas previstas para o medicamento/forma farmaceutica, e que estamos de acordo com todas as normas previstas neste edital.

Declaramos que inclui no preço ofertado, de todos os impostos, taxas, transportes, seguro, carga e descarga, bem como, quaisquer outras despesas, diretamente relacionadas com a prestação dos serviços proposto.

Solicitamos gentilmente que o órgão evite pedidos no valor inferior a R\$ 1.000,00 considerando os custos com armazenamento e distribuição (logística).
 NAS SAÍDAS INTERNAS(RS) DAS MERCADORIAS QUE COMPÕEM A CESTA BASICA DE MEDICAMENTOS,RELACIONADAS NO APENDICE V,JÁ ESTÁ CONSIDERADO O DESCONTO DE 8,55%,CFE. DETERMINA A ALINEA 2ª DA NOTA 02 DO INCISO VIII DO ART.23,LIVRO I,RICMS/RS.
 SOLICITAMOS QUE TODOS OS EMPENHOS SEJAM ENVIADOS PARA O E-MAIL EMPENHOS@CIAMEDRS.COM.BR.

RENATA CASAGRANDE Assinado de forma digital por
 GALIOTTO:488351100 RENATA CASAGRANDE
 GALIOTTO:48835110068
 68 Dados: 2026.02.25 14:31:09 -03'00'

RENATA CASAGRANDE GALIOTTO
 REPRESENTANTE LEGAL
 CPF: 488.351.100-68
 RG: 8043627945

LEME - SP, 25 de fevereiro de 2026

PREGÃO ELETRÔNICO Nº 002/2026

PROCESSO Nº 001/2026

ANEXO III

DECLARAÇÃO DE PROPOSTA ECONÔMICA

A Empresa Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda, inscrita no CNPJ n.º: 05.782.733/0002-20, sediada à rua Antônio Dellai, nº 670. Bairro: Vila Santucci. CEP: 13614-165. Cidade: Leme - SP, por intermédio de sua representante legal, Sra. Renata Casagrande Galiotto, portadora da Carteira de Identidade n.º 8043627945, CPF n.º 488.351.100-68. **DECLARA**, para fins de participação no Pregão Eletrônico Nº 002/2026, que sua proposta comercial compreende a integralidade dos custos para atendimento dos direitos trabalhistas assegurados na Constituição Federal, nas leis trabalhistas, nas normas infralegais, 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.

Leme, 25 de fevereiro de 2026.

RENATA
CASAGRANDE
GALIOTTO:488351
10068

Assinado de forma digital
por RENATA CASAGRANDE
GALIOTTO:48835110068
Dados: 2026.02.25 14:31:48
-03'00'

Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda
RENATA CASAGRANDE GALIOTTO
SÓCIA ADMINISTRADORA
R.G nº: 8043627945
C.P.F nº: 488.351.100-68

Cuidar das pessoas pode mudar o mundo

CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA | (51) 3751-9300 | www.ciamed.com.br

MATRIZ: Rua Severino Augusto Pretto, nº 560 - Bairro Santo Antônio - Encantado/RS - CEP: 95.960-000

FILIAL SC: Rua dos Cisnes, nº 235 - Bairro Pedra Branca - Palhoça/SC - CEP: 88.137-300

FILIAL SP: Rua Antônio Dellai, nº 670 - Bairro Vila Santucci - Leme/SP - CEP: 13.614-165

FILIAL ES: Rua Samuel Meira Brasil, nº394, sala 33, Bairro Taquara II - Serra/ES - CEP: 29.167-650





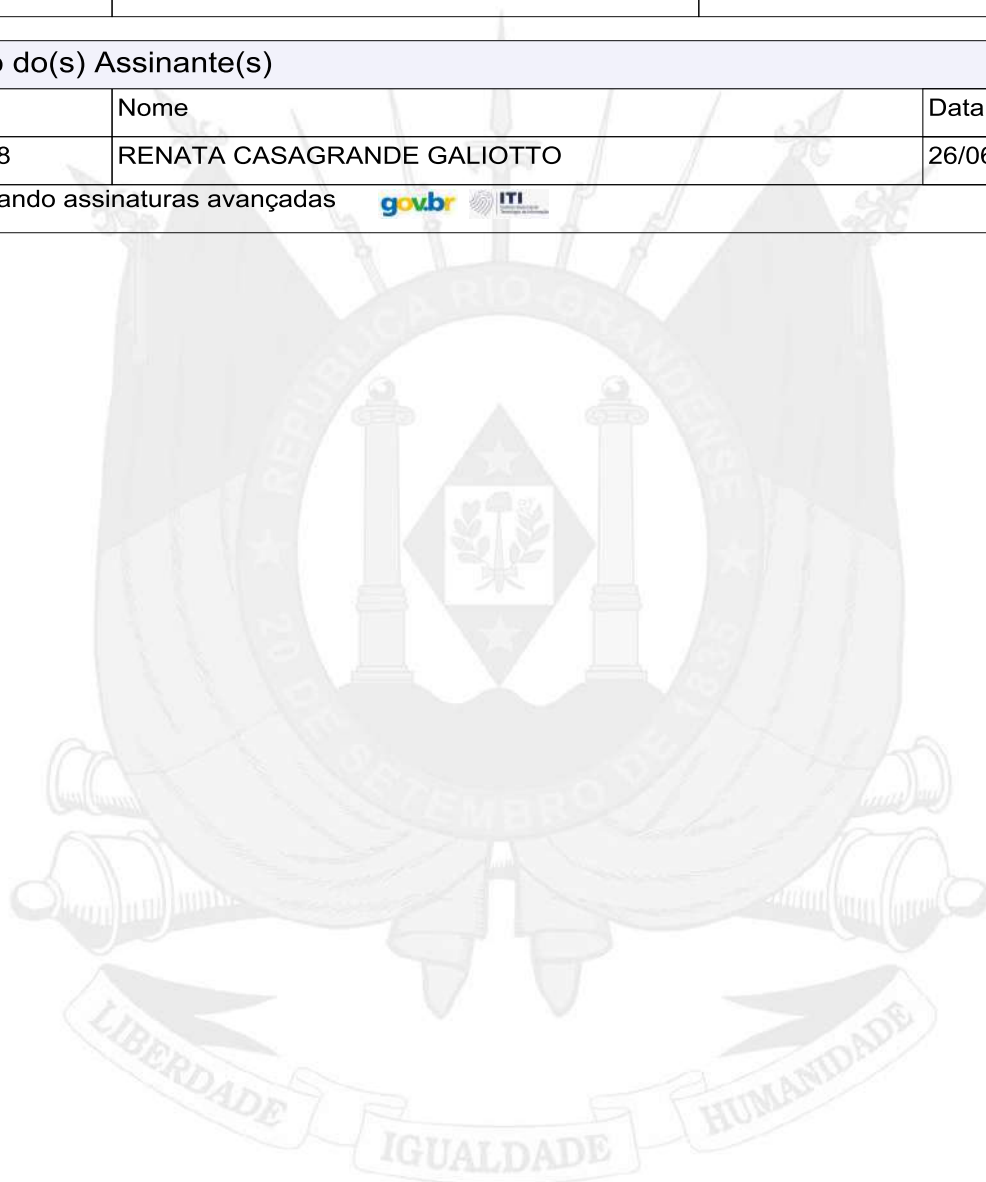
JUNTA COMERCIAL, INDUSTRIAL E SERVIÇOS DO RIO GRANDE DO SUL

Registro Digital

Capa de Processo

Identificação do Processo		
Número do Protocolo	Número do Processo Módulo Integrador	Data
24/220.689-1	RSP2400206549	25/06/2024

Identificação do(s) Assinante(s)		
CPF	Nome	Data Assinatura
488.351.100-68	RENATA CASAGRANDE GALIOTTO	26/06/2024
Assinado utilizando assinaturas avançadas  		



Junta Comercial, Industrial e Serviços do Rio Grande do Sul

Certifico registro sob o nº 10436101 em 28/06/2024 da Empresa CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA, CNPJ 05782733000149 e protocolo 242206891 - 26/06/2024. Autenticação: D9628E824149050CB83624FEDAB174D3627BD4. José Tadeu Jacoby - Secretário-Geral. Para validar este documento, acesse <http://jucisrs.rs.gov.br/validacao> e informe nº do protocolo 24/220.689-1 e o código de segurança W2Wc Esta cópia foi autenticada digitalmente e assinada em 28/06/2024 por José Tadeu Jacoby Secretário-Geral.



ALTERAÇÃO CONTRATUAL Nº 20 E CONSOLIDAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL DA SOCIEDADE CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA

RENATA CASAGRANDE GALIOTTO, brasileira, casada em regime de comunhão universal de bens, nascida em 09/02/1967, empresária, CPF n.º 488.351.100-68, carteira de identidade n.º 8043627945, expedida pela SSP-RS, residente e domiciliada à Rua Flores da Cunha, nº 1025, Bairro Centro, na cidade de Encantado/RS, CEP 95960-000, e

PATRICIA CANDIDO FRANCO ROSOLEN, brasileira, casada em regime de comunhão parcial de bens, nascida em 21/02/1972, empresária, CPF nº. 115.723.058-00, carteira de identidade nº. 231912365, expedida pela SSP-SP, residente e domiciliada à Rua Maria Pereira da Conceição, nº 95, quadra 7, lote 3, Bairro Jardim Residencial Santa Helena, Leme/SP, CEP 13612-102,

únicas sócias componentes da sociedade limitada que tem como nome empresarial **CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA**, com endereço à Rua Severino Augusto Pretto, n.º 560, Bairro Santo Antônio, na cidade de Encantado/RS, CEP 95960-000, inscrita no CNPJ sob n.º 05.782.733/0001-49, com contrato social arquivado na JUCISRS sob NIRE n.º 43205132010 em 28/07/2003, e com posteriores alterações contratuais sendo a última a de nº 19, arquivada na JUCISRS sob n.º 8449583 em 03/10/2022, têm entre si, justo e combinado, alterar e consolidar o contrato social da sociedade, mediante as seguintes cláusulas e condições:

I – DA ALTERAÇÃO CONTRATUAL:

Cláusula Única – O objeto social da sociedade matriz passa a ser o seguinte: como atividade principal, o comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano, e como atividades secundárias, o comércio atacadista: de cosméticos e produtos de perfumaria, de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios, de produtos de higiene pessoal, de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar, com ou sem atividade de fracionamento e acondicionamento associada, de produtos odontológicos, de próteses e artigos de ortopedia, especializado em outros produtos alimentícios, o comércio varejista de artigos médicos e ortopédicos, de cosméticos, produtos de perfumaria e de higiene pessoal, de produtos alimentícios em geral ou especializado em produtos alimentícios, de produtos farmacêuticos homeopáticos, de produtos farmacêuticos, sem manipulação de fórmulas, o transporte rodoviário de cargas intermunicipal, interestadual e internacional, exceto produtos perigosos e mudanças, o depósito de mercadorias para terceiros, a participação como quotista ou acionista em outras sociedades, e as atividades de armazenamento e depósito, inclusive em câmaras frigoríficas e silos, de todo tipo de produto, sólidos, líquidos e gasosos por conta de terceiros, com emissão de warrants (certificado de garantia que permite a negociação da mercadoria), inclusive agropecuários.

II) CONSOLIDAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL:



Cláusula 1.^a - A sociedade tem como nome empresarial **CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.**

Cláusula 2.^a - As atividades da sociedade (matriz) são: como atividade principal, o comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano, e como atividades secundárias, o comércio atacadista: de cosméticos e produtos de perfumaria, de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios, de produtos de higiene pessoal, de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar, com ou sem atividade de fracionamento e acondicionamento associada, de produtos odontológicos, de próteses e artigos de ortopedia, especializado em outros produtos alimentícios, o comércio varejista de artigos médicos e ortopédicos, de cosméticos, produtos de perfumaria e de higiene pessoal, de produtos alimentícios em geral ou especializado em produtos alimentícios, de produtos farmacêuticos homeopáticos, de produtos farmacêuticos, sem manipulação de fórmulas, o transporte rodoviário de cargas intermunicipal, interestadual e internacional, exceto produtos perigosos e mudanças, o depósito de mercadorias para terceiros, a participação como quotista ou acionista em outras sociedades, e as atividades de armazenamento e depósito, inclusive em câmaras frigoríficas e silos, de todo tipo de produto, sólidos, líquidos e gasosos por conta de terceiros, com emissão de warrants (certificado de garantia que permite a negociação da mercadoria), inclusive agropecuários.

Cláusula 3.^a - A sociedade (matriz) tem como endereço à Rua Severino Augusto Pretto, nº. 560, Bairro Santo Antônio, na cidade de Encantado/RS, CEP 95960-000.

Cláusula 4.^a - A filial nº 01 da sociedade localiza-se à Rua Antonio Dellai, nº 670, Bairro Vila Santucci, Leme/SP, CEP 13614-165, e está inscrita no CNPJ sob o nº 05.782.733/0002-20 e NIRE JUCESP nº 35904353248.

Parágrafo único: A filial nº 01 tem no objeto social, como atividade principal, o comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano, e como atividades secundárias, o comércio atacadista: de cosméticos e produtos de perfumaria, de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios, de produtos de higiene pessoal, de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar, com ou sem atividade de fracionamento e acondicionamento associada, de produtos odontológicos, de próteses e artigos de ortopedia, especializado em outros produtos alimentícios, o comércio varejista de artigos médicos e ortopédicos, de cosméticos, produtos de perfumaria e de higiene pessoal, de produtos alimentícios em geral ou especializado em produtos alimentícios, de produtos farmacêuticos homeopáticos, de produtos farmacêuticos, sem manipulação de fórmulas, o transporte rodoviário de cargas intermunicipal, interestadual e internacional, exceto produtos perigosos e mudanças, o depósito de mercadorias para terceiros, e a participação como quotista ou acionista em outras sociedades.

Cláusula 5.^a - A filial nº 02 localiza-se à Rua dos Cisnes, nº 235, Bairro Pedra Branca, na cidade de Palhoça/SC, CEP 88137-300 e está inscrita no CNPJ sob nº 05.782.733/0003-00 e NIRE JUCESC nº 42901245008.

Parágrafo único: A filial nº 02 tem no objeto social, como atividade principal, o comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano, e como atividades secundárias, o comércio atacadista: de cosméticos e produtos de perfumaria, de instrumentos e



materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios, de produtos de higiene pessoal, de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar, de produtos odontológicos, de próteses e artigos de ortopedia, especializado em outros produtos alimentícios, comércio varejista de artigos médicos e ortopédicos, de cosméticos, produtos de perfumaria e de higiene pessoal, de produtos alimentícios em geral ou especializado em produtos alimentícios, de produtos farmacêuticos homeopáticos, de produtos farmacêuticos sem manipulação de fórmulas, transporte rodoviário de cargas intermunicipal, interestadual e internacional, exceto produtos perigosos e mudanças, o depósito de mercadorias para terceiros, participação como quotista ou acionista em outras sociedades.

Cláusula 6ª – A filial nº 03 localiza-se à Rua Samuel Meira Brasil, nº 394, sala 33, Bairro Taquara II, cidade de Serra/ES, CEP 29167-650 e está inscrita no CNPJ sob nº 05.782.733/0004-91 e NIRE JUCEES nº 32900753613.

Parágrafo único: A filial nº 03 tem no objeto social, como atividade principal, o comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano, e como atividades secundárias, o comércio atacadista: de cosméticos e produtos de perfumaria, de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios, de produtos de higiene pessoal, de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar, com ou sem atividade de fracionamento e acondicionamento associada, de produtos odontológicos, de próteses e artigos de ortopedia, especializado em outros produtos alimentícios, comércio varejista de artigos médicos e ortopédicos, de cosméticos, produtos de perfumaria e de higiene pessoal, de produtos alimentícios em geral ou especializado em produtos alimentícios, de produtos farmacêuticos homeopáticos, de produtos farmacêuticos, sem manipulação de fórmulas, transporte rodoviário de cargas intermunicipal, interestadual e internacional, exceto produtos perigosos e mudanças, o depósito de mercadorias para terceiros, participação como quotista ou acionista em outras sociedades.

Cláusula 7ª – A filial nº 04 localiza-se à Avenida Independência, nº 1183, sala 1307, Bairro Independência, Porto Alegre/RS, CEP 90035-077, com a atividade de comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano.

Cláusula 8ª - O capital social de R\$ 3.000.000,00 (três milhões de reais), totalmente integralizado em moeda corrente nacional, dividido em 3.000.000 (três milhões) de quotas, no valor de R\$ 1,00 (um real) cada uma, está distribuído entre os sócios da seguinte forma:

RENATA CASAGRANDE GALIOTTO	2.940.000 QUOTAS	R\$ 2.940.000,00	98%
PATRICIA CANDIDO FRANCO ROOLEN	60.000 QUOTAS	R\$ 60.000,00	2%
TOTAL	3.000.000 QUOTAS	R\$ 3.000.000,00	100%

Cláusula 9ª - A responsabilidade de cada sócio é restrita ao valor de suas cotas, mas todos respondem solidariamente pela integralização do capital social.

Cláusula 10ª - As cotas são indivisíveis e não poderão ser cedidas ou transferidas a terceiros sem o consentimento dos outros sócios, a quem fica assegurado, em igualdade de condições e preço direito de preferência para a sua aquisição se postas a venda, formalizando, se realizada a cessão delas, a alteração contratual pertinente.



Cláusula 11.ª - O prazo de duração da sociedade é por tempo indeterminado.

Cláusula 12.ª - A administração da sociedade cabe a sócia RENATA CASAGRANDE GALIOTTO, com poderes e atribuições de representar a sociedade em todos os seus negócios, ativa e passivamente, judicial e extrajudicialmente, perante terceiros, quaisquer repartições e órgãos públicos, federais, estaduais e municipais, autarquias, sociedades de economia mista e entidades paraestatais, estando autorizada a fazer uso do nome empresarial, nomear procuradores, inclusive onerar ou alienar (dar em garantia) bens imóveis da sociedade, sem a necessidade de autorização do(s) outro(s) sócio(s). A sócia, no exercício da administração, não poderá realizar atividades estranhas ao interesse social previsto neste contrato, bem como assumir obrigações, seja em favor de qualquer sócio cotista ou de terceiros.

Cláusula 13.ª - O exercício social coincidirá com o ano civil, encerrando-se em 31 de dezembro, e ao término da cada exercício, os administradores prestarão contas justificadas de sua administração, com elaboração do inventário e dos balanços patrimonial e de resultado econômico.

Parágrafo primeiro: A sociedade deliberará em reunião dos sócios, devidamente convocada para este fim, a respeito da distribuição dos resultados, que terá o destino que os sócios houverem por bem determinar, respeitada a proporção de suas quotas no capital social.

Parágrafo segundo: Caso os sócios entenderem que a distribuição dos resultados não deva ser proporcional a participação de suas quotas no capital social, poderão optar pela distribuição desproporcional.

Parágrafo terceiro: A critério dos sócios poderá haver distribuição antecipada de lucros, a qualquer tempo.

Cláusula 14.ª - Nos quatro meses seguintes ao término do exercício social, isto é, até 30 de abril, os sócios deliberarão, em reunião, sobre o balanço patrimonial e o resultado econômico e designarão administradores, quando for o caso.

Parágrafo primeiro: A reunião ocorrerá através de convocação 8 (oito) dias de antecedência, por carta com comprovação de seu recebimento, onde haverá a designação do dia, hora, local e ordem do dia. Comprovado o recebimento, bem como o ciente de todos os sócios, ficarão dispensadas as formalidades de convocação previstas no § 3.º do Art. 1152 do Código Civil/2002.

Parágrafo segundo: Fica dispensada a reunião quando todos os sócios assinarem documento escrito contendo os respectivos votos e manifestações sobre assuntos levados a deliberação.

Parágrafo terceiro: Devidamente convocados, as deliberações tomadas vinculam todos os sócios, inclusive o sócio ausente ou dissidente.

Cláusula 15.ª - A sociedade poderá a qualquer tempo, abrir ou fechar filial ou outra dependência, mediante alteração contratual assinada por todos os sócios.



Cláusula 16.^a - Os sócios poderão, de comum acordo, fixar uma retirada mensal, a título de “pro labore” para aqueles que exercerem atividades na empresa, observadas as disposições regulamentares pertinentes.

Cláusula 17.^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 do sócio remanescente, o valor de seus haveres será apurado e liquidado com base na situação patrimonial da sociedade, a data da resolução, verificada em balanço especialmente levantado.

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

Parágrafo segundo: Até que se ultime, no processo de inventário, a partilha dos bens deixados pelo de cujus, incumbirá ao inventariante, para todos os efeitos legais, a representação ativa e passiva dos interessados perante a sociedade.

Parágrafo terceiro: Os herdeiros, através de seu inventariante ou representante legal, poderão retirar-se da sociedade.

Cláusula 18.^a - Cabe ao sócio que desejar ceder suas cotas ou retirar-se da sociedade comunicar ao remanescente, por escrito, com prazo mínimo de 60 (sessenta) dias, garantindo a este o direito de preferência na aquisição das mesmas.

Parágrafo único: Se o sócio remanescente não usar do direito de preferência, no prazo máximo de 60 (sessenta) dias após o recebimento do aviso de que trata este artigo, tem o sócio cedente a liberdade de transferir a sua cota a terceiros.

Cláusula 19.^a - A administradora declara, sob as penas da lei, de que não está impedida de exercer a administração da sociedade, por lei especial, ou em virtude de condenação criminal, ou por se encontrar sob os efeitos dela, a pena que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, ou por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, ou contra a economia popular, contra o sistema financeiro nacional, contra normas de defesa da concorrência, contra as relações de consumo, fé pública ou a propriedade.

Cláusula 20.^a - Os casos omissos serão tratados de acordo com o Livro II da Lei n.º 10.406, de 10 de janeiro de 2002 e pela legislação complementar que se aplicar ao caso.

Cláusula 21.^a - Fica eleito o Foro da Comarca de Encantado/RS para o exercício e o cumprimento dos direitos e obrigações resultantes deste contrato.

E por se acharem em perfeito acordo, assinam o presente instrumento.

Encantado/RS, 06 de junho de 2024.

RENATA CASAGRANDE GALIOTTO.

PATRICIA CANDIDO FRANCO ROSOLEN.





JUNTA COMERCIAL, INDUSTRIAL E SERVIÇOS DO RIO GRANDE DO SUL

Registro Digital

Documento Principal

Identificação do Processo		
Número do Protocolo	Número do Processo Módulo Integrador	Data
24/220.689-1	RSP2400206549	25/06/2024

Identificação do(s) Assinante(s)		
CPF	Nome	Data Assinatura
115.723.058-00	PATRICIA CANDIDO FRANCO ROSOLEN	26/06/2024
Assinado utilizando assinaturas avançadas  		
488.351.100-68	RENATA CASAGRANDE GALIOTTO	26/06/2024
Assinado utilizando assinaturas avançadas  		



Junta Comercial, Industrial e Serviços do Rio Grande do Sul

Certifico registro sob o nº 10436101 em 28/06/2024 da Empresa CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA, CNPJ 05782733000149 e protocolo 242206891 - 26/06/2024. Autenticação: D9628E824149050CB83624FEDAB174D3627BD4. José Tadeu Jacoby - Secretário-Geral. Para validar este documento, acesse <http://jucisrs.rs.gov.br/validacao> e informe nº do protocolo 24/220.689-1 e o código de segurança W2Wc Esta cópia foi autenticada digitalmente e assinada em 28/06/2024 por José Tadeu Jacoby Secretário-Geral.





Sistema Nacional de Registro de Empresas Mercantis - SINREM
Governador do Estado do Rio Grande do Sul
Secretaria de Desenvolvimento Econômico e Turismo
Junta Comercial, Industrial e Serviços do Rio Grande do Sul

TERMO DE AUTENTICAÇÃO - REGISTRO DIGITAL

Certifico que o ato, assinado digitalmente, da empresa CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA, de CNPJ 05.782.733/0001-49 e protocolado sob o número 24/220.689-1 em 26/06/2024, encontra-se registrado na Junta Comercial sob o número 10436101, em 28/06/2024. O ato foi deferido eletronicamente pelo examinador Marcia Gonzalez Somensi.

Certifica o registro, o Secretário-Geral, José Tadeu Jacoby. Para sua validação, deverá ser acessado o sítio eletrônico do Portal de Serviços / Validar Documentos (<https://portalservicos.jucisrs.rs.gov.br/Portal/pages/imagemProcesso/viaUnica.jsf>) e informar o número de protocolo e chave de segurança.

Capa de Processo

Assinante(s)		
CPF	Nome	Data Assinatura
488.351.100-68	RENATA CASAGRANDE GALIOTTO	26/06/2024
Assinado utilizando assinaturas avançadas  		

Documento Principal

Assinante(s)		
CPF	Nome	Data Assinatura
488.351.100-68	RENATA CASAGRANDE GALIOTTO	26/06/2024
Assinado utilizando assinaturas avançadas  		
115.723.058-00	PATRICIA CANDIDO FRANCO ROSOLEN	26/06/2024
Assinado utilizando assinaturas avançadas  		

Data de início dos efeitos do registro (art. 36, Lei 8.934/1994): 06/06/2024



Documento assinado eletronicamente por Marcia Gonzalez Somensi, Servidor(a) Público(a), em 28/06/2024, às 12:25.



A autenticidade desse documento pode ser conferida no [portal de serviços da jucisrs](http://portal.de.servicos.da.jucisrs) informando o número do protocolo 24/220.689-1.



Junta Comercial, Industrial e Serviços do Rio Grande do Sul

Certifico registro sob o nº 10436101 em 28/06/2024 da Empresa CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA, CNPJ 05782733000149 e protocolo 242206891 - 26/06/2024. Autenticação: D9628E824149050CB83624FEDAB174D3627BD4. José Tadeu Jacoby - Secretário-Geral. Para validar este documento, acesse <http://jucisrs.rs.gov.br/validacao> e informe nº do protocolo 24/220.689-1 e o código de segurança W2Wc Esta cópia foi autenticada digitalmente e assinada em 28/06/2024 por José Tadeu Jacoby Secretário-Geral.



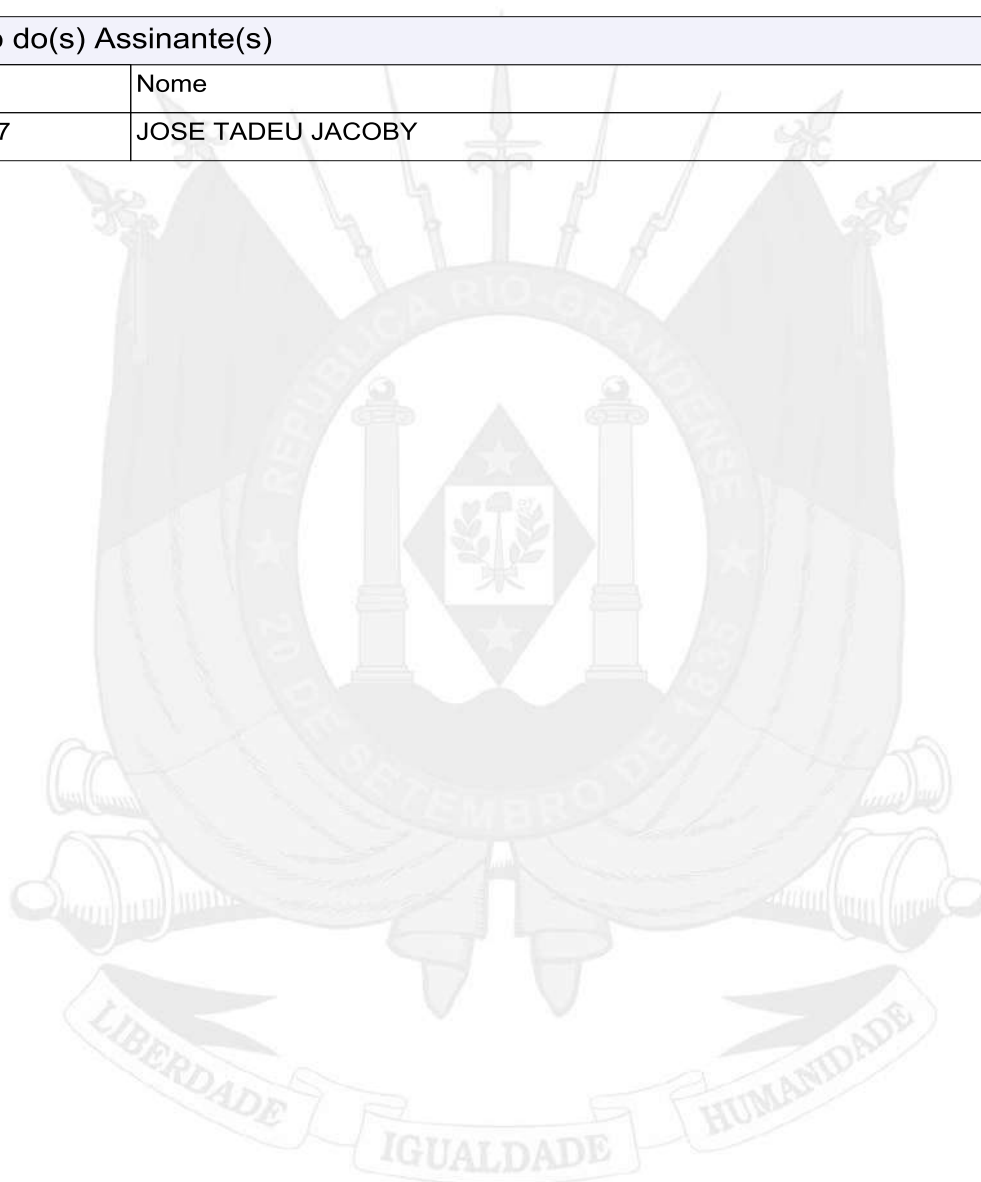


JUNTA COMERCIAL, INDUSTRIAL E SERVIÇOS DO RIO GRANDE DO SUL

Registro Digital

O ato foi assinado digitalmente por :

Identificação do(s) Assinante(s)	
CPF	Nome
054.744.500-87	JOSE TADEU JACOBY



Porto Alegre. sexta-feira, 28 de junho de 2024



Junta Comercial, Industrial e Serviços do Rio Grande do Sul

Certifico registro sob o nº 10436101 em 28/06/2024 da Empresa CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA, CNPJ 05782733000149 e protocolo 242206891 - 26/06/2024. Autenticação: D9628E824149050CB83624FEDAB174D3627BD4. José Tadeu Jacoby - Secretário-Geral. Para validar este documento, acesse <http://jucisrs.rs.gov.br/validacao> e informe nº do protocolo 24/220.689-1 e o código de segurança W2Wc Esta cópia foi autenticada digitalmente e assinada em 28/06/2024 por José Tadeu Jacoby Secretário-Geral.





RG DIGITAL DO ESTADO DE SÃO PAULO



OS DADOS BIOGRÁFICOS e biométricos apresentados neste documento estão contidos no RG original

Esse é um arquivo assinado digitalmente pelo IIRGD (Instituto de Identificação Ricardo Gumbleton Daunt) em conformidade com o padrão de Assinatura Digital ICP Brasil. Caso necessite acesse <http://verificador.iti.gov.br> e faça o upload desse documento para aferir a sua conformidade.



 	REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL MINISTÉRIO DA INFRAESTRUTURA SECRETARIA NACIONAL DE TRÂNSITO		
	CARTEIRA NACIONAL DE HABILITAÇÃO / DRIVER LICENSE / PERMISO DE CONDUCCIÓN		
2 e 1º NOME E SOBRENOME RENATA CASAGRANDE GALIOTTO		1ª HABILITAÇÃO 11/12/1997	
3 DATA, LOCAL E UF DE NASCIMENTO 09/02/1967, MUCUM, RS			
4a DATA EMISSÃO 30/11/2022		4b VALIDADE 30/11/2027	
4c DOC IDENTIDADE / ORG EMISSOR / UF 8043627945 SSP/DI RS		ACC 	
4d CPF 488.351.100-68		5 Nº REGISTRO 00241921545	
NACIONALIDADE BRASILEIRO		9 CAT HAB B	
FILIAÇÃO LUIZ CASAGRANDE			
TERESINHA PORTALUPPI CASAGRANDE			

2513370640

9	10	11	12
ACC 			
A 			
A1 			
B 		30/11/2027	
B1 			
C 			
C1 			

12 OBSERVAÇÕES

9	10	11	12
D 			
D1 			
BE 			
CE 			
C1E 			
DE 			
D1E 			

ASSINADO DIGITALMENTE

DEPARTAMENTO ESTADUAL DE TRÂNSITO

67586455806
RS264467710

RIO GRANDE DO SUL

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 / SENATRAM

2. **Nome** / **Nome Completo** / **Name and Surname** / **Nomtre y Apellidos** = **Primeira Inscrição** / **First Driver License** / **Primera Licencia de Conducir** = 3. **Data de Emissão** / **Issue Date** / **Emissão Data** / **Emission Date** = DOBMMYYWW = 4. **Validade** / **Valid** / **Validade** / **Valid** = DOBMMYYWW = 5. **Local de Emissão** / **Issuing Office** / **Lugar de Emissão** / **Emission Office** = DOBMMYYWW = 6. **Data de Validade** / **Expiration Date** / **DOBMMYYWW** / **Valid to** = ACC = 7. **Número de Identificação** / **Identity Number** / **Identificación Number** / **Issuing Authority** / **Categoria de Identificação** / **Autoridade Expedidora** = 44 - CFF = 8. **Número de registro da CNH** / **Driver License Number** / **Número de Permiso de Conducir** = 9. **Categoria de Veículos da Carteira de Habilitação** / **Driver License Class** / **Categoría de Permisos de Conducir** = **Nacionalidade** / **Nationality** / **Nacionalidad** = 10. **Rafilação** / **Filiation** / **Filiación** = 12. **Observações** / **Observations** / **Observaciones** = **Local** / **Place** / **Lugar**

I<BRA002419215<457<<<<<<<<<<
6702096F2711302BRA<<<<<<<<<<4
RENATA<<CASAGRANDE<GALIOOTTO<<



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

CADASTRO NACIONAL DA PESSOA JURÍDICA

NUMERO DE INSCRIÇÃO 05.782.733/0002-20 FILIAL	COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DE ABERTURA 16/04/2012
---	--	---

Nome Empresarial

CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.

TÍTULO DO ESTABELECIMENTO (NOME DE FANTASIA) CIAMED	PORTE DEMAIS
---	--

Código e Descrição da Atividade Econômica Principal

46.44-3-01 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

Código e Descrição das Atividades Econômicas Secundárias

46.46-0-01 - Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria
46.45-1-01 - Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios
46.46-0-02 - Comércio atacadista de produtos de higiene pessoal
46.49-4-08 - Comércio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar
46.49-4-09 - Comércio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar, com atividade de fracionamento e acondicionamento associada
46.45-1-03 - Comércio atacadista de produtos odontológicos
46.45-1-02 - Comércio atacadista de próteses e artigos de ortopedia
46.37-1-99 - Comércio atacadista especializado em outros produtos alimentícios não especificados anteriormente
47.73-3-00 - Comércio varejista de artigos médicos e ortopédicos
47.72-5-00 - Comércio varejista de cosméticos, produtos de perfumaria e de higiene pessoal
47.29-6-99 - Comércio varejista de produtos alimentícios em geral ou especializado em produtos alimentícios não especificados anteriormente
47.71-7-03 - Comércio varejista de produtos farmacêuticos homeopáticos
47.71-7-01 - Comércio varejista de produtos farmacêuticos, sem manipulação de fórmulas
49.30-2-02 - Transporte rodoviário de carga, exceto produtos perigosos e mudanças, intermunicipal, interestadual e internacional
52.11-7-99 - Depósitos de mercadorias para terceiros, exceto armazéns gerais e guarda-móveis
64.62-0-00 - Holdings de instituições não-financeiras

Código e Descrição da Natureza Jurídica

206-2 - Sociedade Empresária Limitada

Logradouro R ANTONIO DELLAI	Número 670	Complemento *****
---	--	---

CEP 13.614-165	Bairro/Distrito VILA SANTUCCI	Município LEME	UF SP
--	---	--	---------------------------------------

Endereço Eletrônico

CLAUDIANE@CIAMEDRS.COM.BR

Telefone

(51) 3751-9300

ENTE FEDERATIVO RESPONSÁVEL (EFR)

SITUAÇÃO CADASTRAL ATIVA	DATA DA SITUAÇÃO CADASTRAL 16/04/2012
--	---

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 26/01/2026 às 08:37:04 (data e hora de Brasília).

Página: 1/1



Consulta Pública ao Cadastro ICMS

Cadastro de Contribuintes de ICMS - Cadesp



Código de controle da consulta: e613300a-d197-49c4-8599-34d8e8d244be

Estabelecimento

IE: 415.071.808.113
CNPJ: 05.782.733/0002-20
Nome Empresarial: CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Nome Fantasia: CIAMED
Natureza Jurídica: Sociedade Empresária Limitada

Endereço

Logradouro: RUA ANTONIO DELLAI
Nº: 670
CEP: 13.614-165
Município: LEME
Complemento:
Bairro: VILA SANTUCCI
UF: SP

Informações Complementares

Situação Cadastral: Ativo
Ocorrência Fiscal: Ativa
Regime de Apuração: NORMAL - REGIME PERIÓDICO DE APURAÇÃO
Data da Situação Cadastral: 24/05/2012
Posto Fiscal: PF-12 - LIMEIRA
Atividades Econômicas:
Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano
Comércio atacadista especializado em outros produtos alimentícios não especificados anteriormente
Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios
Comércio atacadista de próteses e artigos de ortopedia
Comércio atacadista de produtos odontológicos
Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria
Comércio atacadista de produtos de higiene pessoal
Comércio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar
Comércio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar, com atividade de fracionamento e acondicionamento associada
Comércio varejista de produtos alimentícios em geral ou especializado em produtos alimentícios não especificados anteriormente
Comércio varejista de produtos farmacêuticos, sem manipulação de fórmulas
Comércio varejista de produtos farmacêuticos homeopáticos
Comércio varejista de cosméticos, produtos de perfumaria e de higiene pessoal
Comércio varejista de artigos médicos e ortopédicos
Transporte rodoviário de carga, exceto produtos perigosos e mudanças, intermunicipal, interestadual e internacional
Depósitos de mercadorias para terceiros, exceto armazéns gerais e guarda-móveis
Holdings de instituições não-financeiras

Informações NF-e

Data de Credenciamento como emissor de NF-e: 24/12/2024

Informações CT-e

Data de Credenciamento como emissor de CT-e: 01/08/2013
Modal: Rodoviário

Voltar

Observação: Os dados acima estão baseados em informações fornecidas pelos próprios contribuintes cadastrados. Não valem como certidão de sua efetiva existência de fato e de direito, não são oponíveis à Fazenda e nem excluem a responsabilidade tributária derivada de operações com eles ajustadas.

Versão: 4.51.0

Secretaria da Fazenda do Estado de São Paulo

[Voltar](#)[Imprimir](#)**Certificado de Regularidade do FGTS - CRF**

Inscrição: 05.782.733/0002-20
Razão Social: CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Endereço: R ANTONIO DELLAI 670 / VILA SANTUCCI / LEME / SP / 13614-165

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: 15/02/2026 a 16/03/2026

Certificação Número: 2026021503401246232846

Informação obtida em 18/02/2026 08:48:27

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



PODER JUDICIÁRIO
JUSTIÇA DO TRABALHO

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS TRABALHISTAS

Nome: CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA. (MATRIZ E FILIAIS)

CNPJ: 05.782.733/0002-20

Certidão nº: 51593728/2025

Expedição: 03/09/2025, às 15:14:32

Validade: 02/03/2026 - 180 (cento e oitenta) dias, contados da data de sua expedição.

Certifica-se que **CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA. (MATRIZ E FILIAIS)**, inscrito(a) no CNPJ sob o nº **05.782.733/0002-20**, **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.



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

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

Nome: CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
CNPJ: 05.782.733/0001-49

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

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

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

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

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

Certidão emitida gratuitamente com base na Portaria Conjunta RFB/PGFN nº 1.751, de 2/10/2014.

Emitida às 07:54:29 do dia 13/01/2026 <hora e data de Brasília>.

Válida até 12/07/2026.

Código de controle da certidão: **8CEF.1B46.C672.070D**

Qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.



Secretaria da Fazenda e Planejamento do Estado de São Paulo

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

CNPJ: 05.782.733/0002-20

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 25120514471-20

Data e hora da emissão 05/12/2025 16:23:22

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



PROCURADORIA GERAL DO ESTADO

Procuradoria da Dívida Ativa

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

CNPJ Base: 05.782.733

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 79222153

Folha 1 de 1

Data e hora da emissão 18/02/2026 14:48:13

(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>



Protocolo 6- 42.858/2025

De: Marina B. - SEFIN-DEPREC-NA

Para: Representante: CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA

Data: 25/09/2025 às 15:40:48

Setores envolvidos:

SEFIN-DEPREC-NA, SEFIN-DEPREC-NA-ADM, SEFIN-DEPREC-CFT-FISC

Certidão Negativa de Débitos Mobiliário

Prezados,

Segue em anexo a certidão solicitada, para impressão da mesma com assinatura digital favor clicar em verificar.

Sem mais, certa de ter atendido a contento.

—
Marina Inajá Braghin

Chefe do Núcleo de Atendimento

Anexos:

CIAMED_DISTRIBUIDORA_DE_MEDICAMENTOS_LTDA.pdf



CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS

16249 2025

/

INTERESSADO(A): CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
PROTOCOLO.....: 42858 /23/09/2025 - FINALIDADE: REGULARIDADE

D A D O S D A E M P R E S A

RAZÃO SOCIAL: CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA

INSCRIÇÃO.....: 2 180690

CNPJ/CPF....: 05.782.733/0002-20

ENDEREÇO.....: R ANTONIO DELLAI

NÚMERO...: 670

COMPL.ENDER...:

BAIRRO.....:

Certificamos que, conforme requerimento e dos assentamentos constantes em fichas e livros próprios desta Municipalidade, a empresa citada acima NÃO É DEVEDORA de Impostos e Taxas lançados até a presente data com referência ao Cadastro Mobiliário Tributário.

RESSALVO o direito desta Prefeitura Municipal, cobrar quaisquer dívidas de responsabilidade do contribuinte acima, que porventura venha a ser apurada através dos procedimentos fiscais pelo Órgão Competente, bem como o direito de cobrar qualquer importância que venha a ser julgada devida, ainda que seu fato gerador tenha ocorrido antes desta data.

Certifico ainda que, a presente Certidão tem validade de 06(seis) meses.

Observação:

O REFERIDO É VERDADE E DOU FÉ.

LEME, 25/09/2025 .

Chefe do Núcleo de Atendimento



VERIFICAÇÃO DAS ASSINATURAS



Código para verificação: 2AFA-35B6-D866-46E2

Este documento foi assinado digitalmente pelos seguintes signatários nas datas indicadas:



MARINA INAJÁ BRAGHIN (CPF 368.XXX.XXX-23) em 25/09/2025 15:41:12 GMT-03:00

Papel: Parte

Emitido por: Sub-Autoridade Certificadora 1Doc (Assinatura 1Doc)

Para verificar a validade das assinaturas, acesse a Central de Verificação por meio do link:

<https://prefeituraleme.1doc.com.br/verificacao/2AFA-35B6-D866-46E2>



20/02/2026

0094221514

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

**CERTIDÃO Nº: 8524116****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 19/02/2026, verificou **NADA CONSTAR** como réu/requerido/interessado em nome de: *****

CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA, CNPJ: 05.782.733/0002-20, 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 SAJ referentes a todas as Comarcas/Foros Regionais e Distritais do Estado de São Paulo.

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

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

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

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

Necessário complementar com a certidão Comarcas e Turmas Recursais (Primeiro Grau) Cível.

Esta certidão só tem validade mediante assinatura digital.

Esta certidão é sem custas.

São Paulo, 20 de fevereiro de 2026.

PEDIDO Nº:

0094221514





CONSELHO REGIONAL DE CONTABILIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
CERTIDÃO DE HABILITAÇÃO PROFISSIONAL

O CONSELHO REGIONAL DE CONTABILIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL certifica que o(a) profissional identificado(a) no presente documento encontra-se habilitado para o exercício da profissão contábil.

IDENTIFICAÇÃO DO REGISTRO

NOME.....	: ANGELA MARIA STROEHER
REGISTRO.....	: RS-067841/O-0
CATEGORIA.....	: CONTADOR
CPF.....	: ***.699.950-**

A falsificação deste documento constitui-se em crime previsto no Código Penal Brasileiro, sujeitando o autor à respectiva ação penal.

Emissão: RIO GRANDE DO SUL, 03/02/2026 as 14:25:47.

Válido até: 04/05/2026.

Código de Controle: 4292082.

Para verificar a autenticidade deste documento consulte o site do CRCRS.

TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO



Entidade:	CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA		
Período da Escrituração:	01/01/2024 a 31/12/2024	CNPJ:	05.782.733/0001-49
Número de Ordem do Livro:	37		

TERMO DE ABERTURA

Nome Empresarial	CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
NIRE	43205132010
CNPJ	05.782.733/0001-49
Número de Ordem	37
Natureza do Livro	DIARIO GERAL DIGITAL
Município	ENCANTADO
Data do arquivamento dos atos constitutivos	28/07/2003
Data de arquivamento do ato de conversão de sociedade simples em sociedade empresária	
Data de encerramento do exercício social	31/12/2024
Quantidade total de linhas do arquivo digital	587746

TERMO DE ENCERRAMENTO

Nome Empresarial	CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
Natureza do Livro	DIARIO GERAL DIGITAL
Número de ordem	37
Quantidade total de linhas do arquivo digital	587746
Data de início	01/01/2024
Data de término	31/12/2024

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número FA.06.DB.E6.DC.8A.61.67.A8.19.3F.BC.10.B3.54.CA.D8.29.EC.F2-4, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO



Entidade:

CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA

Período da Escrituração:

01/01/2024 a 31/12/2024

CNPJ:

05.782.733/0001-49

Número de Ordem do Livro:

37

Período Selecionado:

01 de janeiro de 2024 a 31 de dezembro de 2024

Descrição	Nota	Saldo anterior	Saldo atual
RESULTADO LIQUIDO DO EXERCICIO		R\$ 17.590.246,28	R\$ 17.541.338,95
LUCRO BRUTO		R\$ 17.590.246,28	R\$ 17.541.338,95
RECEITA OPERACIONAL LIQUIDA		R\$ 225.456.582,39	R\$ 266.298.810,54
RECEITA OPERACIONAL BRUTA		R\$ 243.434.955,23	R\$ 286.865.204,89
RECEITA OPERACIONAL BRUTA MERCADORIAS		R\$ 243.434.955,23	R\$ 286.865.204,89
(-) DEDUCOES DA RECEITA BRUTA		R\$ (17.978.372,84)	R\$ (20.566.394,35)
(-) IMPOSTOS INCIDENTES S/VENDAS E SERVICOS		R\$ (15.270.382,86)	R\$ (18.290.455,34)
(-) VENDAS CANCELADAS E DEVOLUCOES		R\$ (2.707.989,98)	R\$ (2.275.939,01)
(-) CUSTO DOS PRODUTOS E SERVICOS VENDIDOS		R\$ (179.530.808,77)	R\$ (219.536.812,14)
(-) CUSTO DAS MERCADORIAS VENDIDAS		R\$ (179.530.808,77)	R\$ (219.536.812,14)
(-) CUSTO DAS MERCADORIAS VENDIDAS		R\$ (179.530.808,77)	R\$ (219.536.812,14)
(-) CUSTO DOS SERVICOS PRESTADOS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) CUSTO DOS SERVICOS PRESTADOS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) DESPESAS OPERACIONAIS		R\$ (16.344.516,44)	R\$ (18.305.206,36)
(-) DESPESAS COM VENDAS		R\$ (6.682.467,23)	R\$ (7.595.528,61)
(-) COMISSOES DE VENDAS		R\$ (618.968,00)	R\$ (474.769,42)
(-) OCUPACAO		R\$ (237.952,54)	R\$ (262.566,82)
(-) DESPESAS COM UTILIDADES E SERVICOS		R\$ (5.358.187,18)	R\$ (6.593.888,12)
(-) DESPESAS COM PROPAGANDA E PUBLICIDADE		R\$ (38.378,19)	R\$ (35.920,00)
(-) DESPESAS GERAIS		R\$ (360.614,27)	R\$ (192.538,59)
(-) DESPESAS TRIBUTOS E CONTRIBUICOES		R\$ (68.367,05)	R\$ (35.845,66)
(-) DESPESAS ADMINISTRATIVAS		R\$ (10.721.076,60)	R\$ (12.328.642,52)
(-) DESPESAS COM PESSOAL		R\$ (5.894.187,06)	R\$ (6.142.063,35)
(-) DESPESAS COM OCUPACAO		R\$ (198.333,84)	R\$ (266.215,27)
(-) DESPESAS UTILIDADES E SERVICOS		R\$ (3.110.855,57)	R\$ (3.611.247,85)
(-) DESPESAS COM HONORARIOS		R\$ (31.536,00)	R\$ (33.888,00)
(-) DESPESAS GERAIS		R\$ (1.209.589,04)	R\$ (1.951.023,22)
(-) DESPESAS COM TRIBUTOS E CONTRIBUICOES		R\$ (93.435,31)	R\$ (156.012,78)
(-) DESPESAS INDEDUTIVES		R\$ (183.139,78)	R\$ (168.192,05)
(-) RESULTADO FINANCEIRO LIQUIDO		R\$ (4.132.008,94)	R\$ (4.870.808,32)
(-) DESPESAS FINANCEIRAS		R\$ (5.322.185,95)	R\$ (6.192.516,99)
RECEITAS FINANCEIRAS		R\$ 1.190.177,01	R\$ 1.321.708,67
OUTRAS DESPESAS / RECEITAS OPERACIONAIS		R\$ 5.191.036,33	R\$ 6.489.773,09
GANHO DE CAPITAL NO IMOBILIZADO		R\$ (0,00)	R\$ 30.000,00
(-) PERDA DE CAPITAL NO IMOBILIZADO		R\$ (146,78)	R\$ (0,00)
OUTROS RECEITAS OPERACIONAIS		R\$ 5.815.938,39	R\$ 8.210.110,10
(-) OUTRAS PERDAS OPERACIONAIS		R\$ (624.755,28)	R\$ (1.750.337,01)
(-) PERDA COM TRIBUTOS NAO RECUPERADOS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) TRIBUTOS SOBRE O LUCRO		R\$ (11.991.010,90)	R\$ (10.915.453,09)
(-) TRIBUTOS SOBRE O LUCRO		R\$ (11.991.010,90)	R\$ (10.915.453,09)
(-) IMPOSTO DE RENDA		R\$ (8.810.566,84)	R\$ (8.019.702,47)
(-) CONTRIBUICAO SOCIAL		R\$ (3.180.444,06)	R\$ (2.895.750,62)

BALANÇO PATRIMONIAL



Entidade: CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA

Período da Escrituração: 01/01/2024 a 31/12/2024CNPJ: 05.782.733/0001-49

Número de Ordem do Livro: 37

Período Selecionado: 01 de janeiro de 2024 a 31 de dezembro de 2024

Descrição	Nota	Saldo Inicial	Saldo Final
ATIVO		R\$ 121.591.219,66	R\$ 143.694.485,36
ATIVO CIRCULANTE		R\$ 98.191.193,91	R\$ 113.329.964,64
DISPONIVEL		R\$ 14.229.668,97	R\$ 6.286.623,15
CAIXA		R\$ 9.576,94	R\$ 17.798,38
CAIXA		R\$ 9.576,94	R\$ 17.798,38
BANCOS CONTA MOVIMENTO		R\$ 846.917,04	R\$ 588.621,13
BANCOS CONTA MOVIMENTO		R\$ 846.917,04	R\$ 588.621,13
BANCOS CONTA APLICACAO LIQUIDEZ IMEDIATA		R\$ 13.372.763,32	R\$ 5.679.288,57
BANCOS CONTA APLICACAO LIQUIDEZ IMEDIATA		R\$ 13.372.763,32	R\$ 5.679.288,57
BANCOS CONTA CAUCIONADA		R\$ 411,67	R\$ 915,07
BANCOS CONTA CAUCIONADA		R\$ 411,67	R\$ 915,07
CLIENTES		R\$ 34.088.922,21	R\$ 31.851.421,74
CLIENTES		R\$ 34.088.922,21	R\$ 31.851.421,74
CLIENTES		R\$ 33.154.211,96	R\$ 31.460.601,42
CLIENTES PROVISAO JUROS A RECEBER		R\$ 934.710,25	R\$ 390.820,32
OUTROS CREDITOS		R\$ 31.384.991,72	R\$ 46.512.386,91
ADIANTAMENTO A TERCEIROS		R\$ 1.434.529,78	R\$ 1.413.125,84
ADIANTAMENTO A TERCEIROS		R\$ 1.434.529,78	R\$ 1.413.125,84
ADIANTAMENTO A FUNCIONARIOS		R\$ 20.382,26	R\$ 4.197,96
ADIANTAMENTO A FUNCIONARIOS		R\$ 20.382,26	R\$ 4.197,96
TRIBUTOS A COMPENSAR E RECUPERAR		R\$ 29.930.079,68	R\$ 45.095.063,11
TRIBUTOS A COMPENSAR E RECUPERAR		R\$ 29.930.079,68	R\$ 45.095.063,11
OUTROS CREDITOS		R\$ 0,00	R\$ 0,00
OUTROS CREDITOS		R\$ 0,00	R\$ 0,00
ESTOQUES		R\$ 18.455.320,12	R\$ 28.502.455,34
MERCADORIAS PARA REVENDA		R\$ 18.455.320,12	R\$ 28.502.455,34
MERCADORIAS PARA REVENDA		R\$ 18.455.320,12	R\$ 28.502.455,34
DESPESAS EXERCICIO SEGUINTE PAGAS ANTECIPADAMENTE		R\$ 32.290,89	R\$ 177.077,50
DESPESAS EXERCICIO SEGUINTE PAGAS ANTECIPADAMENTE		R\$ 32.290,89	R\$ 177.077,50
OUTRAS DESPESAS A APROPRIAR		R\$ 0,00	R\$ 138.742,87
SEGUROS A APROPRIAR		R\$ 32.052,79	R\$ 38.334,63
IPTU A APROPRIAR		R\$ 238,10	R\$ 0,00
ATIVO NAO CIRCULANTE		R\$ 23.400.025,75	R\$ 30.364.520,72
REALIZAVEL LONGO A PRAZO		R\$ 15.530.266,16	R\$ 21.347.921,45
CREDITOS E VALORES		R\$ 11.295.615,35	R\$ 15.403.474,23
CREDITOS DE DIRETORES - TRANSACOES NAO RECORRENTES		R\$ 50.000,00	R\$ 220.000,00
APLICACOES FINANCEIRAS		R\$ 135.622,55	R\$ 140.086,66
OUTROS CREDITOS E VALORES		R\$ 200.745,29	R\$ 1.380.866,14
TITULOS A RECEBER		R\$ 0,00	R\$ 0,00
DEPOSITOS JUDICIAIS		R\$ 10.909.247,51	R\$ 13.662.521,43
CONSORCIOS CONTEMPLADOS		R\$ 0,00	R\$ 0,00
TRIBUTOS A COMPENSAR E RECUPERAR		R\$ 4.234.650,81	R\$ 5.944.447,22
TRIBUTOS A COMPENSAR E RECUPERAR		R\$ 4.234.650,81	R\$ 5.944.447,22
INVESTIMENTOS		R\$ 187.953,05	R\$ 212.789,49
PARTICIPACOES EM OUTRAS EMPRESAS		R\$ 187.953,05	R\$ 212.789,49
AVALIADAS PELO CUSTO		R\$ 187.953,05	R\$ 212.789,49
IMOBILIZADO		R\$ 7.653.642,90	R\$ 8.778.174,78
BENS EM OPERACAO - CUSTO		R\$ 10.345.974,05	R\$ 11.799.644,50
BENS EM OPERACAO - CUSTO		R\$ 5.613.081,28	R\$ 7.066.751,73
BENS EM OPERACAO - CUSTO ATRIBUIDO		R\$ 4.732.892,77	R\$ 4.732.892,77
(-) (-)DEPRECIACAO ACUMULADA		R\$ (2.692.331,15)	R\$ (3.021.469,72)
(-) (-)DEPRECIACAO ACUMULADA		R\$ (2.147.504,63)	R\$ (2.416.106,92)
(-) (-) DEPRECIACAO ACUMULADA - CUSTO ATRIBUIDO		R\$ (544.826,52)	R\$ (605.362,80)
INTANGIVEL		R\$ 28.163,64	R\$ 25.635,00
INTANGIVEL - CUSTO		R\$ 794.229,49	R\$ 794.229,49
INTANGIVEL - CUSTO		R\$ 794.229,49	R\$ 794.229,49
(-) (-)AMORTIZACAO ACUMULADA		R\$ (766.065,85)	R\$ (768.594,49)
(-) (-)AMORTIZACAO ACUMULADA		R\$ (766.065,85)	R\$ (768.594,49)
PASSIVO		R\$ 121.591.219,66	R\$ 143.694.485,36
PASSIVO CIRCULANTE		R\$ 50.431.197,38	R\$ 57.221.841,18
SALARIOS E ENCARGOS SOCIAIS		R\$ 918.431,54	R\$ 940.466,89
SALARIOS E ENCARGOS SOCIAIS		R\$ 918.431,54	R\$ 940.466,89
SALARIOS E ENCARGOS SOCIAIS		R\$ 918.431,54	R\$ 940.466,89
FORNECEDORES		R\$ 36.135.201,73	R\$ 39.858.135,98
FORNECEDORES		R\$ 36.135.201,73	R\$ 39.858.135,98
FORNECEDORES		R\$ 36.135.201,73	R\$ 39.858.135,98
OBRIGACOES FISCAIS		R\$ 3.116.827,50	R\$ 2.021.606,64
OBRIGACOES FISCAIS		R\$ 3.116.827,50	R\$ 2.021.606,64
OBRIGACOES FISCAIS		R\$ 3.116.827,50	R\$ 2.021.606,64
(-) PARCELAMENTO DE IMPOSTOS ESTADUAIS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) PARCELAMENTO DE IMPOSTOS FEDERAIS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
EMPRESTIMOS E FINANCIAMENTOS CURTO PRAZO		R\$ 7.063.635,60	R\$ 7.464.444,82
EMPRESTIMOS CURTO PRAZO		R\$ 8.459.382,36	R\$ 8.371.502,44
(-) BANCO BANRISUL		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) BANCO DO BRASIL		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
BANCO BRADESCO		R\$ 2.402.828,26	R\$ 2.122.202,98
BANCO CAIXA ECONOMICA FEDERAL		R\$ 3.363.074,53	R\$ 1.724.481,26
BANCO ITAU		R\$ 1.583.746,36	R\$ 3.913.707,14
BANCO SANTANDER		R\$ 878.066,96	R\$ (0,00)
BANCO SICREDI		R\$ 231.666,25	R\$ 611.111,06
(-) NOVO BANCO CONTINENTAL		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) BANCO SICOOB SAO MIGUEL SC		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) FINANCIAMENTOS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) FINANCIAMENTOS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) BANCO SANTANDER		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) CARTAO BNDES		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) BANCO SICREDI		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) (-) ENCARGOS FINAN.S/ARREND MERC.TRANS CORRER		R\$ (1.395.746,76)	R\$ (907.057,62)
(-) (-) BANCO CAIXA ECONOMICA FEDERAL		R\$ (436.730,92)	R\$ (255.962,63)
(-) (-) CARTOES BNDES		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) (-)ENCARGOS FINAN.S/ARREND. MERC.TRANS CORRER		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) (-) BANCO SANTANDER		R\$ (26.317,20)	R\$ (0,00)
(-) (-) BANCO ITAU		R\$ (443.097,68)	R\$ (411.365,06)
(-) OUTROS FINANCIAMENTOS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) BANCO BANRISUL		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) BANCO SICREDI		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) (-) BANCO BRADESCO		R\$ (489.600,96)	R\$ (239.729,93)
(-) DUPLICATAS DESCONTADAS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) DUPLICATAS DESCONTADAS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) CONSORCIOS A PAGAR		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) CONSORCIOS A PAGAR		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
OUTRAS OBRIGACOES		R\$ 3.197.101,01	R\$ 6.937.186,85
ADIANTAMENTO DE CLIENTES		R\$ 51.099,01	R\$ 370.771,66
ADIANTAMENTO DE CLIENTES		R\$ 51.099,01	R\$ 370.771,66
CONTAS A PAGAR		R\$ 224.320,94	R\$ 156.009,96
CONTAS A PAGAR		R\$ 224.320,94	R\$ 156.009,96
FRETES A PAGAR		R\$ 191.644,40	R\$ 199.144,83
FRETES A PAGAR		R\$ 191.644,40	R\$ 199.144,83
JUROS SOBRE O CAPITAL PROPRIO A PAGAR		R\$ 2.730.036,66	R\$ 6.211.260,40
JUROS SOBRE O CAPITAL PROPRIO A PAGAR		R\$ 2.730.036,66	R\$ 6.211.260,40
PASSIVO NAO CIRCULANTE		R\$ 12.190.485,21	R\$ 12.817.298,48
EMPRESTIMOS E FINANCIAMENTOS LONGO PRAZO		R\$ 7.806.498,86	R\$ 4.784.483,75
EMPRESTIMOS LONGO PRAZO		R\$ 8.875.143,13	R\$ 5.073.798,36
(-) BANCO BANRISUL		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) BANCO DO BRASIL		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
CAIXA ECONOMICA FEDERAL		R\$ 3.239.103,21	R\$ 1.514.592,33
BANCO ITAU		R\$ 2.727.624,95	R\$ 1.390.963,07
(-) BANCO SANTANDER		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
BANCO SICREDI		R\$ 8.333,36	R\$ 1.388.888,95
(-) BANCO SICOOB SAO MIGUEL SC		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) NOVO BANCO CONTINENTAL		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
BANCO BRADESCO LP		R\$ 2.900.081,61	R\$ 779.354,01
(-) FINANCIAMENTOS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) FINANCIAMENTOS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) BANCO BRADESCO LEASING		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) CARTOES BNDES		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) BANCO SANTANDER		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) (-) ENCARGOS FINANC.S/ARREND. MERC.TRANS CORRER		R\$ (1.068.644,27)	R\$ (289.314,61)
(-) (-) BANCO CAIXA ECONOMICA FEDERAL		R\$ (394.324,13)	R\$ (138.361,49)
(-) (-)ENCARGOS FINANC.S/ARREND. MERC.TRANS CORRER		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) (-) CARTOES BNDES		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) (-) BANCO ITAU		R\$ (401.451,64)	R\$ (117.814,55)
(-) (-) BANCO SANTANDER		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) (-) BANCO BRADESCO		R\$ (272.868,50)	R\$ (33.138,57)
OUTRAS OBRIGACOES		R\$ 4.383.986,35	R\$ 8.032.814,73
OBRIGACOES TRIBUTARIAS		R\$ 4.383.986,35	R\$ 8.032.814,73
OBRIGACOES TRIBUTARIAS		R\$ 4.383.986,35	R\$ 8.032.814,73
PATRIMONIO LIQUIDO		R\$ 58.969.537,07	R\$ 73.655.345,70
CAPITAL SOCIAL		R\$ 3.000.000,00	R\$ 3.000.000,00
CAPITAL SOCIAL INTEGRALIZADO		R\$ 3.000.000,00	R\$ 3.000.000,00
CAPITAL SOCIAL INTEGRALIZADO		R\$ 3.000.000,00	R\$ 3.000.000,00
AJUSTES DE AVALIACAO PATRIMONIAL		R\$ 4.188.066,25	R\$ 4.127.529,97
AJUSTES DE AVALIACAO PATRIMONIAL		R\$ 4.188.066,25	R\$ 4.127.529,97
AJUSTES DE AVALIACAO PATRIMONIAL		R\$ 4.188.066,25	R\$ 4.127.529,97
RESERVAS DE LUCROS		R\$ 1.265.000,00	R\$ 1.265.000,00
RESERVAS DE LUCROS		R\$ 1.265.000,00	R\$ 1.265.000,00
RESERVAS DE INCENTIVOS FISCAIS		R\$ 1.265.000,00	R\$ 1.265.000,00
LUCROS OU PREJUIZOS ACUMULADOS		R\$ 50.516.470,82	R\$ 65.262.815,73
LUCROS OU PREJUIZOS ACUMULADOS		R\$ 50.516.470,82	R\$ 65.262.815,73
LUCROS OU PREJUIZOS ACUMULADOS		R\$ 50.516.470,82	R\$ 65.262.815,73

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número FA.06.DB.E6.DC.8A.61.67.A8.19.3F.BC.10.B3.54.CA.D8.29.EC.F2-4, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 10.2.3 do Visualizador

Página 1 de 1

RECIBO DE ENTREGA DE ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL DIGITAL

IDENTIFICAÇÃO DO TITULAR DA ESCRITURAÇÃO

NIRE 43205132010	CNPJ 05.782.733/0001-49	
NOME EMPRESARIAL CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA		

IDENTIFICAÇÃO DA ESCRITURAÇÃO

FORMA DA ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL Livro Diário (Completo - sem escrituração Auxiliar)	PERÍODO DA ESCRITURAÇÃO 01/01/2024 a 31/12/2024
NATUREZA DO LIVRO DIARIO GERAL DIGITAL	NÚMERO DO LIVRO 37
IDENTIFICAÇÃO DO ARQUIVO (HASH) FA.06.DB.E6.DC.8A.61.67.A8.19.3F.BC.10.B3.54.CA.D8.29.EC.F2	

QUALIFICAÇÃO DO SIGNATARIO	CPF/CNPJ	NOME	Nº SÉRIE DO CERTIFICADO	VALIDADE	RESPONSÁVEL LEGAL
ADMINISTRADOR	48835110068	RENATA CASAGRANDE GALIOTTO:48835110068	6259089318506012309	17/10/2023 a 16/10/2026	Sim
CONTABILISTA	93069995004	ANGELA MARIA STROEHER:93069995004	669320857641238224717750	07/11/2024 a 07/11/2025	Não

NÚMERO DO RECIBO:
FA.06.DB.E6.DC.8A.61.67.A8.19.3F.BC
.10.B3.54.CA.D8.29.EC.F2-4

Escrituração recebida via Internet
pelo Agente Receptor SERPRO

em 19/02/2025 às 20:23:02

7F.EB.06.7D.7D.55.D4.08
A0.06.2E.54.7C.2A.7A.64

Considera-se autenticado o livro contábil a que se refere este recibo, dispensando-se a autenticação de que trata o art. 39 da Lei nº 8.934/1994. Este recibo comprova a autenticação.

BASE LEGAL: Decreto nº 1.800/1996, com a alteração do Decreto nº 8.683/2016, e arts. 39, 39-A, 39-B da Lei nº 8.934/1994 com a alteração da Lei Complementar nº 1247/2014.

DEMONSTRAÇÃO DE LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS



Entidade:	CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA		
Período da Escrituração:	01/01/2024 a 31/12/2024	CNP 05.782.733/0001-49	Número de Ordem do Livro: 37
Período Selecionado:	01 de janeiro de 2024 a 31 de dezembro de 2024		

Histórico	Código de Aglutinação das Contas de Patrimônio Líquido
	(=) SALDO ANTERIOR DE LUCROS ACUMULADOS (R\$)
(=) SALDO ANTERIOR DE LUCROS ACUMULADOS	50.516.470,82
(+) Resultado do Exercício	17.541.338,95
(-) Distribuicao de Lucros	(-)2.864.307,76
(+) Realizacao Ajuste de Avaliacao Patrimonial, por deprecicao	60.536,28
(+) Ajustes de exercÃ-cios anteriores	8.777,44
(=) SALDO FINAL DE LUCROS ACUMULADOS	65.262.815,73
Notas	

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número FA.06.DB.E6.DC.8A.61.67.A8.19.3F.BC.10.B3.54.CA.D8.29.EC.F2-4, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

BALANÇO PATRIMONIAL (EM R\$)			DEMONSTRAÇÃO DOS FLUXOS DE CAIXA (EM R\$)			
A T I V O	Nota Explicativa	31/12/2024	31/12/2023	Fluxo de Caixa das Atividades Operacionais		
ATIVO CIRCULANTE		113.329.964,64	98.191.193,91	Resultado Líquido	17.541.338,95	17.590.246,28
Disponível	6	6.286.623,15	14.229.668,97	Ajustes que não representam Entrada ou Saída de Caixa		
Clientes	5	31.851.421,74	34.088.922,21	(+) Depreciação e Amortização	374.761,54	306.873,00
Outros Créditos		1.417.323,80	1.454.912,04	(-) Juros Empréstimo Mútuo	0,00	0,00
Estoque	7	28.502.455,34	18.455.320,12	(-) Distribuição de Sobras	0,00	0,00
Tributos a recuperar	8	45.005.063,11	29.990.079,58	(+) Juros sobre o capital próprio	3.481.225,74	2.595.461,21
Despesas do Exercício Seguinte		177.077,50	32.290,89	(+) Prejuízo/Ganho na venda Imobilizado	0,00	0,00
ATIVO NÃO CIRCULANTE		30.364.520,72	23.400.025,75	(+) Ajuste exercícios anteriores	8.777,44	0,00
Realizável Longo Prazo		21.347.921,45	15.530.266,16	(Aumento) ou Redução nos Ativos		
Imobilizado		1.212.789,49	187.953,05	(-) Juros sobre o capital próprio	2.237.500,47	-8.308.327,12
Imobilizado - custo atribuído		7.066.751,73	5.613.081,28	(-) Aumento ou Diminuição de Obrigações Fiscais	-13.701.970,14	-13.701.970,14
(-) Depreciação Acumulada		4.732.892,77	4.732.892,77	(-) Aumento ou Diminuição de Estoques	-10.047.135,22	-3.264.133,22
Intangível		794.229,49	-2.692.331,15	(-) Aumento ou Diminuição de Adiantamentos	-132.411,76	-432.666,31
(-) Amortização Acumulada		-768.594,49	-768.065,85	(-) Aumento ou Diminuição de Despesas do Exercício Seguinte pagas antes:	-144.786,61	12.993,28
TOTAL ATIVO		143.694.485,36	121.591.219,66	(-) Aumento ou Diminuição de Salários e Encargos Sociais	22.035,35	107.123,39
P A S S I V O		31/12/2024	31/12/2023	(-) Aumento ou Diminuição de Fornecedores	3.722.934,25	5.289.701,70
PASSIVO CIRCULANTE		57.221.841,18	50.431.197,38	(-) Aumento ou Diminuição de Obrigações Fiscais	2.553.607,53	4.904.740,80
Salários e Encargos Sociais		904.466,89	918.431,54	(-) Aumento ou Diminuição de outras contas a pagar	-60.810,55	39.617,23
Fornecedores		39.858.135,98	36.135.201,73	(-) Aumento ou Diminuição de Adiantamento de clientes	319.672,65	16.037,38
Obrigações Fiscais		2.021.606,64	3.116.827,58	FLUXO DE CAIXA DAS ATIVIDADES OPERACIONAIS	3.001.927,93	5.159.697,13
Empréstimos e Financiamentos		8.371.502,44	8.459.382,36	Fluxo de Caixa das Atividades de Investimento		
(-) Encargos financeiros s/empr. e financiamentos		-907.057,62	-1.395.746,76	(-) Aquisição de Imobilizado	-14.96.764,78	-308.911,06
Outras Obrigações		6.937.186,85	5.197.101,01	(-) Aquisição de Investimentos	-24.836,44	-29.697,10
PASSIVO NÃO CIRCULANTE		12.817.298,48	12.190.485,21	(-) Aquisição de Intangível	0,00	0,00
Empréstimos e Financiamentos		5.073.798,36	8.875.143,13	(-) Aumento ou Diminuição de Aplicações Financeiras de Longo Prazo	-4.464,11	-4.917,38
(-) Encargos financeiros s/empr. e financiamentos		-289.314,61	-1.068.644,27	(-) Aumento ou Diminuição de Depósitos Judiciais	-2.753.273,92	-2.130.620,92
Outras Obrigações		8.053.814,73	4.383.986,95	(-) Aumento ou Diminuição de Precatórios	-1.186.036,77	0,00
PATRIMÔNIO LÍQUIDO		74.655.345,70	58.960.537,07	FLUXO DE CAIXA DAS ATIVIDADES DE INVESTIMENTO	-5.450.460,10	-2.390.593,08
Capital Social		3.000.000,00	3.000.000,00	Fluxo de Caixa das Atividades de Financiamentos		
Reserva de Lucros		1.265.000,00	1.265.000,00	(-) Captação de empréstimos	5.338.747,24	15.575.553,87
Ajustes de Avaliação Patrimonial		4.127.529,97	4.128.086,25	(-) Pagamento de empréstimos	-9.959.953,13	-16.151.209,22
Lucros Acumulados		65.262.815,73	50.516.470,82	(-) Distribuição de Lucros	-2.864.307,76	-2.652.248,80
TOTAL PASSIVO		143.694.485,36	121.591.219,66	FLUXO DE CAIXA DAS ATIVIDADES DE FINANCIAMENTO	-5.485.513,65	-3.227.904,15
				AUMENTO (REDUÇÃO) LÍQUIDO DO SALDO DE DISPONIBILIDADES	-7.943.045,82	-458.800,10
				Disponibilidades no início do período	14.229.668,97	14.229.668,97
				Disponibilidades no fim do período	6.286.623,15	14.229.668,97
				VARIAÇÃO DAS DISPONIBILIDADES NO PERÍODO	7.943.045,82	-458.800,10
DEMONSTRAÇÃO DO RESULTADO (EM R\$)			DEMONSTRAÇÃO DO RESULTADO ARRABANTE (EM R\$)			
		31/12/2024	31/12/2023		31/12/2024	31/12/2023
RECEITA OPERACIONAL BRUTA		286.865.204,89	241.434.953,29	RESULTADO LÍQUIDO DO EXERCÍCIO	17.541.338,95	17.590.246,28
(-) DEDUÇÕES DA RECEITA		-20.566.394,35	-17.978.372,84	(-) Outros resultados abrangentes	0,00	0,00
(+) RECEITA LÍQUIDA		266.298.810,54	223.456.580,39	(-) RESULTADO ARRABANTE TOTAL	17.541.338,95	17.590.246,28
(-) CUSTOS DAS MERCADORIAS VENDIDAS		-219.536.812,14	-179.530.806,77			
(+) LUCRO BRUTO		46.761.998,40	43.925.773,63			
(-) RECEITAS (DESPESAS) OPERACIONAIS		-13.434.398,04	-12.212.507,50			
Despesas com Vendas		-7.595.528,61	-6.682.467,23			
Despesas Administrativas		-13.228.642,52	-10.721.076,60			
Outras receitas (despesas) operacionais, líquidas		6.489.773,08	5.181.036,33			
(+) LUCRO OPERACIONAL ANTES DO RESULTADO FINANCEIRO		32.337.600,36	33.713.266,12			
RESULTADO FINANCEIRO		-4.870.808,32	-4.132.008,94			
Receitas Financeiras		1.321.708,67	1.190.177,01			
Despesas Financeiras		-6.192.516,99	-5.322.185,95			
(+) RESULTADO OPERACIONAL		28.456.792,04	29.581.257,18			
(-) Imposto de Renda e Contribuição Social		-10.915.453,09	-11.991.010,90			
(+) RESULTADO LÍQUIDO DO EXERCÍCIO		17.541.338,95	17.590.246,28			
DEMONSTRAÇÃO DAS MUTAÇÕES DO PATRIMÔNIO LÍQUIDO (EM R\$)						
		Capital Social	Reservas de Incentivos Fiscais	Ajustes de Avaliação Patrimonial	Lucros Acumulados	Total Patrimônio Líquido
Saldos em 31 de dezembro 2022		3.000.000,00	1.265.000,00	4.248.602,53	35.517.857,06	44.031.539,59
Distribuição de Lucros		0,00	0,00	0,00	-2.852.248,80	-2.652.248,80
Resultado líquido do exercício		0,00	0,00	0,00	17.590.246,28	17.590.246,28
Realização Ajuste de Avaliação Patrimonial, por depreciação		0,00	0,00	0,00	60.536,28	60.536,28
Saldos em 31 de dezembro 2023		3.000.000,00	1.265.000,00	4.188.066,25	50.516.470,82	58.960.537,07
Distribuição de Lucros		0,00	0,00	0,00	-2.864.307,76	-2.864.307,76
Resultado líquido do exercício		0,00	0,00	0,00	17.541.338,95	17.541.338,95
Realização Ajuste de Avaliação Patrimonial, por depreciação		0,00	0,00	0,00	60.536,28	60.536,28
Ajustes de Exercícios Anteriores		0,00	0,00	0,00	8.777,44	8.777,44
Saldos em 31 de dezembro 2024		3.000.000,00	1.265.000,00	4.127.529,97	65.262.815,73	73.655.345,70
As notas explicativas são parte integrante das demonstrações contábeis.						

NOTA 01. CONTEXTO OPERACIONAL

A Ciamed – Distribuidora de Medicamentos Ltda (a “Empresa”), constituída em 14 de julho de 2003, tem sede na cidade de Encantado, Estado do Rio Grande do Sul, na Rua Severino Augusto Pretto, nº 560, Bairro Santo Antônio, tendo previstas no seu objeto social as seguintes atividades: o comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano, de cosméticos e produtos de perfumaria, de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios, de produtos de higiene pessoal, de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar, com ou sem atividade de fracionamento e acondicionamento associada, de produtos odontológicos, de próteses e artigos de ortopedia, o comércio atacadista especializado em outros produtos alimentícios; o comércio varejista de artigos médicos e ortopédicos, de cosméticos, produtos de perfumaria e de higiene pessoal, de produtos alimentícios em geral ou especializado em produtos alimentícios, de produtos farmacêuticos homeopáticos, de produtos farmacêuticos, sem manipulação de fórmulas.

Para suportar suas vendas, a Empresa possuiu filiais na cidade de Leme, em São Paulo, na cidade de Palhoça, em Santa Catarina, essa constituída em 14 de maio de 2019 e finalmente em Serra, no Espírito Santo, constituída em 31/10/2021. Além disso, até meados de 2018 a Empresa possuía elevada concentração de receita decorrente de vendas internas e interestaduais de medicamentos e drogas de uso humano para órgãos da Administração Pública Direta e Indireta Federal, Estadual e Municipal e suas fundações públicas, quadro esse modificado em 2019 passando também a atender clientes do setor privado, tais como hospitais, clínicas e planos de saúde.

NOTA 02. APRESENTAÇÃO DAS DEMONSTRAÇÕES FINANCEIRAS

As demonstrações financeiras foram elaboradas e estão sendo apresentadas de acordo com as práticas contábeis adotadas no Brasil, que compreende a Resolução CFC nº 1.255/2009 que aprovou a NBC TG 1000 – Contabilidade para Pequenas e Médias empresas. O resumo das principais políticas contábeis adotadas pela Empresa está detalhado na nota explicativa nº 03. A Diretoria da Empresa aprovou estas demonstrações financeiras em 13 de fevereiro de 2025.

NOTA 03. PRINCIPAIS PRÁTICAS CONTÁBEIS

3.1. Bases de elaboração: As demonstrações financeiras foram elaboradas com base no custo histórico como base de valor. As demonstrações financeiras foram preparadas no pressuposto de continuidade operacional da Empresa. **3.2. Moeda funcional e moeda de apresentação:** As demonstrações financeiras estão apresentadas em reais, que é a moeda funcional da Empresa. **3.3. Julgamentos, estimativas e premissas contábeis significativas:** Na aplicação das políticas contábeis, a Administração deve fazer julgamentos e elaborar estimativas a respeito dos valores contábeis dos ativos e passivos para os quais não são facilmente obtidos de outras fontes. As estimativas e as respectivas premissas estão baseadas na experiência histórica e em outros fatores considerados relevantes. **3.4. As principais políticas contábeis adotadas são as seguintes: Caixa e equivalentes de caixa:** Compreendem os saldos de caixa, depósitos bancários à vista e aplicações de liquidez imediata, conversíveis em um montante conhecido de caixa e que estão sujeitos a um insignificante risco de mudança de valor. As aplicações financeiras são registradas pelos valores de custo acrescidos dos rendimentos auferidos até as datas dos balanços, que não excedem o seu valor de mercado ou de realização. **Contas a receber de clientes:** Apresenta os valores a receber decorrentes das vendas das mercadorias no decurso normal das atividades da empresa e são registrados pelo valor faturado incluindo os respectivos impostos. A necessidade de constituição de provisão para créditos de liquidação duvidosa é avaliada com base na experiência passada de inadimplência da empresa e da análise da situação financeira atual de cada devedor. O teste de recuperabilidade de saldo não foi realizado por não haver evidências externas e internas para aplicação do procedimento. **Estoque:** Os estoques são avaliados pelo critério de custo médio ponderado, decorrente das compras e deduzidos os impostos recuperáveis, sendo inferior ao valor líquido realizável corresponde ao preço de venda estimado dos estoques, deduzido de todos os custos estimados para conclusão e custos necessários para realizar a venda. As provisões para estoques de baixa rotatividade ou obsoletos são constituídas quando consideradas necessárias pela Administração. **Investimentos:** Apresenta a participação em cooperativa de crédito, registrada pelo custo de aquisição e avaliada pelo método do custo. **Imobilizado e depreciação:** O imobilizado está registrado ao custo de aquisição ou construção. A depreciação é calculada pelo método linear a taxas compatíveis com o prazo de vida útil dos bens. **Intangível:** É formado pelos custos de aquisição de marcas e licenças de programas de computador (“software”), estes últimos amortizados pelo método linear ao longo de sua vida útil estimada. As despesas relacionadas à manutenção de software são reconhecidas no resultado do exercício quando incorridas. A despesa de amortização dos ativos intangíveis com vida definida é reconhecida na demonstração do resultado. **Fornecedores:** São obrigações a pagar por bens que foram adquiridos de fornecedores no curso normal dos negócios, reconhecidos pelo valor da fatura e não possuindo garantia vinculada. **Empréstimos e Financiamentos:** Correspondem a empréstimos para capital de giro e financiamentos para aquisição de ativo fixo, demonstrados pelo valor de contratação, acrescidos pelos encargos pactuados. Os empréstimos são garantidos por aval do sócio administrador ou por imóveis da Empresa, já os financiamentos têm os próprios bens financiados como garantia. **Provisões para litígios e demandas tributárias, cíveis e trabalhistas:** As provisões são reconhecidas quando a Empresa possui uma obrigação presente (legal ou não formalizada) como resultado de um evento passado, é provável a saída de recursos financeiros para liquidar essa obrigação e o valor pode ser razoavelmente estimado na data das demonstrações financeiras. Nos anos de 2024 e 2023 não constituíu provisões para essas contingências. **Obrigações Tributárias:** Correspondem às obrigações vincendas oriundas do decurso normal das operações da Empresa. **Tributação:** As receitas de vendas estão sujeitas aos impostos e contribuições, pelas alíquotas básicas da tabela abaixo:

	Alíquotas 2024	Alíquotas 2023
ICMS RS	Isento ou 17,0%	Isento ou 17,0%
ICMS SC	Isento ou 17,0%	Isento ou 17,0%
ICMS (Outras unidades da Federação)	Isento; 7%; 12%; 4%	Isento; 7%; 12%; 4%
ICMS DIFAL (Vendas para consumidor final não contribuinte EC 87/2015)	De 17% a 22%	De 17% a 22%
PIS (*)	0,00% ou 1,65%	0,00% ou 1,65%
COFINS (*)	0,00 % ou 7,60%	0,00 % ou 7,60%

(*) Em relação ao PIS e à Cofins, como a maior parte das vendas da empresa é decorrente da revenda de medicamentos e drogas de uso humano, as alíquotas destas contribuições são reduzidas a zero pois a tributação ocorre nas pessoas jurídicas enquadradas na condição de industrial ou de importador, conforme arts. 1º e 2º da Lei 10.417/2000.

Os encargos são apresentados como deduções da receita bruta de vendas. Os créditos decorrentes da não cumulatividade do PIS/Cofins são contabilizados como redutor do custo dos estoques. **Provisões de Imposto de Renda Pessoa Jurídica e Contribuição Social sobre o Lucro Líquido:** Valores calculados sobre o resultado líquido ajustado por adições e exclusões prescritas ou autorizadas pela legislação tributária. O Imposto de Renda é calculado à alíquota de 15% sobre o lucro tributável, acrescido do adicional de 10%, podendo ser compensados os prejuízos fiscais, caso existam. A Contribuição Social sobre o Lucro Líquido é calculada à alíquota de 9% sobre o lucro tributável, podendo ser compensados a base negativa de contribuição social, caso existam. **Capital Social:** Em 31/12/2024 o capital social totalmente subscrito e integralizado era de R\$ 3.000.000,00 (Três milhões de reais), dividido em 3.000.000 quotas no valor de R\$ 1,00 cada, em poder de pessoas físicas de nacionalidade brasileira, residentes e domiciliadas no país. **Ajustes de Avaliação Patrimonial (AAP):** A empresa reconheceu, em 2014, nesta rubrica, o efeito da avaliação relativa ao custo atribuído ao ativo imobilizado (grupos prédios, edificações e terrenos), conforme autorizavam as normas contábeis vigentes. A realização desta conta ocorre pela despesa de depreciação e baixa de bens do ativo imobilizado, ocorrendo a baixa do saldo da conta Ajustes de Avaliação Patrimonial em contrapartida à conta de Lucros Acumulados. **Auração do Resultado do Exercício:** O resultado das operações é apurado em conformidade com o regime contábil de competência.

NOTA 04. COBERTURA DE SEGUROS

A empresa possuiu cobertura de seguros contra incêndio, danos elétricos, vendavil, veículos (danos materiais, morais, acidente pessoal, colisão, incêndio, roubo, furto); seguro de vida em grupo para os funcionários; responsabilidade civil de danos morais e materiais; todos em montante considerado suficiente pela administração para cobrir eventuais sinistros.

NOTA 05. CAIXA E EQUIVALENTES DE CAIXA

Composição	31/12/2024	31/12/2023
Caixa	17.796,38	9.576,94
Bancos Conta Movimento	589.536,20	847.328,71
Bancos Conta Aplicação Liquidez Imediata	5.679.286,57	13.372.763,32
TOTAL	6.286.623,15	14.229.668,97

NOTA 06. CONTAS A RECEBER DE CLIENTES

A composição de contas a receber de clientes por vencimento:

Prazo	31/12/2024	%	31/12/2023	%
Vencidos a 30 dias	3.116.437,06	9,78	3.987.663,38	11,70
Vencidos a 60 dias	1.287.928,95	4,04	1.459.242,23	4,28
Vencidos a 90 dias	641.417,09	2,01	1.815.591,70	5,33
Vencidos a 180 dias	1.340.258,09	4,21	2.351.078,03	6,90
Vencidos a mais 180 dias	2.309.044,06	7,25	2.069.289,79	6,07
A vencer 120 dias	23.156.336,49	72,70	22.406.057,08	65,73
TOTAL	31.851.421,74	100	34.088.922,21	100

NOTA 07. ESTOQUES

	31/12/2024	31/12/2023
Mercadoria para revenda	28.502.455,34	18.455.320,12

O estoque de mercadorias para revenda compreende medicamentos para uso exclusivamente humano. As mercadorias para revenda estão avaliadas pelo custo médio de aquisição das compras, deduzido dos tributos recuperáveis. O custo dos estoques reconhecido como despesa não inclui nenhuma redução referente a perdas de estoques ao valor líquido realizável. A empresa não identificou indicadores que pudessem reduzir o valor de realização de seus estoques. Nenhum valor de estoques foi dado em garantia de passivos. O custo dos estoques reconhecido como despesa durante o exercício findo em 31 de dezembro de 2024, em relação às operações continuadas foi de R\$ 219.536.812,14 (R\$ 179.530.808,77 em 31 de dezembro de 2023).

A Administração espera que os estoques sejam recuperados em um período inferior a 12 meses.

NOTA 08. TRIBUTOS A RECUPERAR

Composição	31/12/2024	31/12/2023
PIS a recuperar	8.655.448,22	6.148.458,25
COFINS a recuperar	25.503.290,52	15.950.419,31
ICMS Antecipação	0,00	17.355,26
ICMS a recuperar	10.129.686,06	6.949.804,58
IRPJ a recuperar	69.918,30	127.321,87
CSLL a recuperar	20.360,23	20.360,23
Crédito Ação PIS COFINS regime monofásico 5006301032018404	716.359,78	716.359,78
PIS/Cofins (glossas RFB) (*)	5.944.447,22	4.234.650,51
Depósito Judicial DIFAL ICMS (*)	5.808.181,71	6.824.656,55
Depósito Judicial DIFAL ICMS 2023 (*)	7.854.339,72	4.084.590,96
TOTAL	64.702.031,76	45.073.978,00

(*) Valores registrados no Ativo Não Circulante, em Realizável a Longo Prazo.

AÇÃO créditos PIS e COFINS regime monofásicos (Mandado de Segurança nº 5006301-03.2018.4.04.7111): Em novembro de 2020 a Empresa obteve decisão favorável em trânsito em julgado que reconheceu o direito da Empresa em apurar créditos de PIS e COFINS no regime monofásico, nos termos do art. 17 da Lei 11.033/04. Os efeitos desta decisão estão sendo apurados pela Empresa com base em Declarações de Compensação conforme Decisão/Despacho de tutela provisória em 02/06/2023.

AÇÃO Mandado de Segurança DIFAL EC 87/2015: A Empresa vem discutindo judicialmente a constitucionalidade do DIFAL (Diferencial de Alíquota de ICMS) nas vendas interestaduais. A Empresa deposita os valores do DIFAL em juízo caso possua mandado de segurança e recolhe os valores normalmente na ausência destes.

Ciamed-Distribuidora de Medicamentos Ltda
Renata Casagrande Galiotto
Administradora
CPF 488.351.100-68

Angela Maria Stroeher
Contadora
CPF 930.699.950-04
CRC/RS 067841/O-0

DEMONSTRAÇÕES CONTÁBEIS PARA OS EXERCÍCIOS FINDOS EM 31 DE DEZEMBRO DE 2024 E DE 2023

BALANÇOS PATRIMONIAIS LEVANTADOS EM 31 DE DEZEMBRO DE 2024 E DE 2023 (R\$)

ATIVO	Nota Explicativa	31/12/2024	31/12/2023
ATIVO CIRCULANTE		113.329.964,64	98.191.193,91
Disponível	5	6.286.623,15	14.229.668,97
Clientes	6	31.851.421,74	34.088.922,21
Outros Créditos		1.417.323,80	1.454.912,04
Estoques	7	28.502.455,34	18.455.320,12
Tributos a recuperar	8	45.095.063,11	29.930.079,68
Despesas do Exercício Seguinte pagas antecipadamente		177.077,50	32.290,89
ATIVO NÃO CIRCULANTE		30.364.520,72	23.400.025,75
Realizável Longo Prazo		21.347.921,45	15.530.266,16
Investimentos		212.789,49	187.953,05
Imobilizado	9	7.066.751,73	5.613.081,28
Imobilizado – custo atribuído	9	4.732.892,77	4.732.892,77
(-) Depreciação Acumulada	9	-3.021.469,72	-2.692.331,15
Intangível	10	794.229,49	794.229,49
(-) Amortização Acumulada	10	-768.594,49	-766.065,85
TOTAL ATIVO		143.694.485,36	121.591.219,66
PASSIVO			
PASSIVO CIRCULANTE		57.221.841,18	50.431.197,38
Salários e Encargos Sociais		940.466,89	918.431,54
Fornecedores		39.858.135,98	36.135.201,73
Obrigações Fiscais		2.021.606,64	3.116.827,50
Empréstimos e Financiamentos		8.371.502,44	8.459.382,36
(-) Encargos financeiros s/empr. e financiamentos		-907.057,62	-1.395.746,76
Outras Obrigações		6.937.186,85	3.197.101,01
PASSIVO NÃO CIRCULANTE		12.817.298,48	12.190.485,21
Empréstimos e Financiamentos		5.073.798,36	8.875.143,13
(-) Encargos financeiros s/ empr. e financiamentos		-289.314,61	-1.068.644,27
Outras Obrigações		8.032.814,73	4.383.986,35
PATRIMÔNIO LÍQUIDO		73.655.345,70	58.969.537,07
Capital Social		3.000.000,00	3.000.000,00
Reserva de Lucros		1.265.000,00	1.265.000,00
Ajustes de Avaliação Patrimonial	11	4.127.529,97	4.188.066,25
Lucros Acumulados		65.262.815,73	50.516.470,82
TOTAL PASSIVO		143.694.485,36	121.591.219,66

DEMONSTRAÇÕES DO RESULTADO PARA OS EXERCÍCIOS FINDOS EM 31 DE DEZEMBRO DE 2024 E DE 2023 (EM R\$)

	31/12/2024	31/12/2023
(=) RECEITA OPERACIONAL BRUTA	286.865.204,89	243.434.955,23
(-) DEDUÇÕES DA RECEITA	-20.566.394,35	-17.978.372,84
Devoluções de venda	-2.275.939,01	-2.707.989,98
Tributos incidentes sobre as vendas	-18.290.455,34	-15.270.382,86
(=) RECEITA OPERACIONAL LÍQUIDA	266.298.810,54	225.456.582,39
(-) CUSTOS DAS MERCADORIAS VENDIDAS	-219.536.812,14	-179.530.808,77
(=) LUCRO BRUTO	46.761.998,40	45.925.773,62
(-) RECEITAS (DESPESAS) OPERACIONAIS	-13.434.398,04	-12.212.507,50
Despesas com Vendas	-7.595.528,61	-6.682.467,23
Despesas Administrativas	-12.328.642,52	-10.721.076,60
Outras receitas (despesas) operacionais, líquidas	6.489.773,09	5.191.036,33
(=) LUCRO OPERACIONAL ANTES DO RESULTADO FINANCEIRO	33.327.600,36	33.713.266,12
RESULTADO FINANCEIRO	-4.870.808,32	-4.132.008,94
Receitas financeiras	1.321.708,67	1.190.177,01
Despesas financeiras	-6.192.516,99	-5.322.185,95
(=) RESULTADO OPERACIONAL	28.456.792,04	29.581.257,18
(=) Tributos sobre o Lucro (Imposto de Renda e Contribuição Social)	-10.915.453,09	-11.991.010,90
(=) RESULTADO LÍQUIDO DO EXERCÍCIO	17.541.338,95	17.590.246,28

DEMONSTRAÇÕES DOS RESULTADOS ABRANGENTES PARA OS EXERCÍCIOS FINDOS EM 31 DE DEZEMBRO DE 2024 E DE 2023 (EM R\$)

	31/12/2024	31/12/2023
RESULTADO LÍQUIDO DO EXERCÍCIO	17.541.338,95	17.590.246,28
(+/-) Outros resultados abrangentes	0,00	0,00
(=) RESULTADO ABRANGENTE TOTAL	17.541.338,95	17.590.246,28

DEMONSTRAÇÕES DOS LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS PARA OS EXERCÍCIOS FINDOS EM 31 DE DEZEMBRO DE 2024 E DE 2023 (EM R\$)

	31/12/2024	31/12/2023
Saldo Anterior de Lucros Acumulados	50.516.470,82	35.517.937,06
Resultado do Exercício	17.541.338,95	17.590.246,28
Distribuição de Lucros	-2.864.307,76	-2.652.248,80
Realização Ajuste de Avaliação Patrimonial, por depreciação	60.536,28	60.536,28
Ajustes de exercícios anteriores	8.777,44	0,00
Saldo final de Lucros Acumulados	65.262.815,73	50.516.470,82

DEMONSTRAÇÕES DAS MUTAÇÕES DO PATRIMÔNIO LÍQUIDO REFERENTE AOS EXERCÍCIOS FINDOS EM 31 DE DEZEMBRO DE 2024 E DE 2023 (EM R\$)

	Capital Social	Reservas de Incentivos Fiscais	Ajustes de Avaliação Patrimonial	Lucros Acumulados	Total Patrimônio Líquido
Saldos em 31 de dezembro 2022	3.000.000,00	1.265.000,00	4.248.602,53	35.517.937,06	44.031.539,59
Distribuição de Lucros	0,00	0,00	0,00	-2.652.248,80	-2.652.248,80
Resultado líquido do exercício	0,00	0,00	0,00	17.590.246,28	17.590.246,28
Realização Ajuste de Avaliação Patrimonial, por depreciação	0,00	0,00	-60.536,28	60.536,28	0,00
Saldos em 31 de dezembro 2023	3.000.000,00	1.265.000,00	4.188.066,25	50.516.470,82	58.969.537,07
Distribuição de Lucros	0,00	0,00	0,00	-2.864.307,76	-2.864.307,76
Resultado líquido do exercício	0,00	0,00	0,00	17.541.338,95	17.541.338,95
Realização Ajuste de Avaliação Patrimonial, por depreciação	0,00	0,00	-60.536,28	60.536,28	0,00
Ajustes de exercícios anteriores	0,00	0,00	0,00	8.777,44	8.777,44
Saldos em 31 de dezembro 2024	3.000.000,00	1.265.000,00	4.127.529,97	65.262.815,73	73.655.345,70

DEMONSTRAÇÕES DOS FLUXOS DE CAIXA – MÉTODO INDIRETO - PARA OS EXERCÍCIOS FINDOS EM 31 DE DEZEMBRO DE 2024 E DE 2023 (EM R\$)		
	31/12/2024	31/12/2023
Fluxo de Caixa das Atividades Operacionais		
Resultado Líquido	17.541.338,95	17.590.246,28
Ajustes que não representam Entrada ou Saída de Caixa		
(+) Depreciação e Amortização	374.761,54	306.873,00
(+) Juros sobre o capital próprio	3.481.223,74	2.595.461,21
(+) Ajustes de exercícios anteriores	8.777,44	0,00
(Aumento) ou Redução nos Ativos		
(+/-) Aumento ou Diminuição do Contas a Receber	2.237.500,47	-8.308.327,12
(+/-) Aumento ou Diminuição de Impostos a Recuperar	-16.874.779,84	-13.701.970,14
(+/-) Aumento ou Diminuição de Estoques	-10.047.135,22	-3.264.133,57
(+/-) Aumento ou Diminuição de Adiantamentos	-132.411,76	-432.666,31
(+/-) Aumento ou Diminuição de Despesas do Exercício Seguinte pagas antecipadamente	-144.786,61	12.993,28
Aumento ou (Redução) nos Passivos		
(+/-) Aumento ou Diminuição de Salários e Encargos Sociais	22.035,35	107.123,39
(+/-) Aumento ou Diminuição de Fornecedores	3.722.934,25	5.293.701,70
(+/-) Aumento ou Diminuição de Obrigações fiscais	2.553.607,52	4.904.740,80
(+/-) Aumento ou Diminuição de outras contas a pagar	-60.810,55	39.617,23
(+/-) Aumento ou Diminuição de Adiantamento de clientes	319.672,65	16.037,38
FLUXO DE CAIXA DAS ATIVIDADES OPERACIONAIS	3.001.927,93	5.159.697,13
Fluxo de Caixa das Atividades de Investimentos		
(-) Aquisição de Imobilizado	-1.496.764,78	-308.918,18
(-) Aquisição de Investimentos	-24.836,44	-29.697,10
(+/-) Aumento ou Diminuição de Aplicações Financeiras de Longo Prazo	-4.464,11	-49.017,38
(+/-) Aumento ou Diminuição de Consórcios	5.915,92	127.653,38
(+/-) Aumento ou Diminuição de Depósitos Judiciais	-2.753.273,92	-2.130.620,92
(+/-) Aumento ou Diminuição de Precatórios	-1.186.036,77	0,00
FLUXO DE CAIXA DAS ATIVIDADES DE INVESTIMENTO	-5.459.460,10	2.390.593,08
Fluxo de Caixa das Atividades de Financiamentos		
(+) Captação de empréstimos	5.338.747,24	15.575.553,87
(-) Pagamento de empréstimos	-7.959.953,13	-16.151.209,22
(-) Distribuição de Lucros	-2.864.307,76	-2.652.248,80
FLUXO DE CAIXA DAS ATIVIDADES DE FINANCIAMENTO	-5.485.513,65	-3.227.904,15
AUMENTO (REDUÇÃO) LÍQUIDA DO SALDO DE DISPONIBILIDADES	-7.943.045,82	-458.800,10
Disponibilidades no início do período	14.229.668,97	14.688.469,07
Disponibilidades no fim do período	6.286.623,15	14.229.668,97
VARIAÇÃO DAS DISPONIBILIDADES NO PERÍODO	-7.943.045,82	-458.800,10

As notas explicativas são parte integrante das demonstrações contábeis.

NOTAS EXPLICATIVAS ÀS DEMONSTRAÇÕES CONTÁBEIS EM 31 DE DEZEMBRO DE 2024 E 31 DE DEZEMBRO DE 2023

NOTA 01. CONTEXTO OPERACIONAL

A Ciamed – Distribuidora de Medicamentos Ltda (a “Empresa”), constituída em 14 de julho de 2003, tem sede na cidade de Encantado, Estado do Rio Grande do Sul, na Rua Severino Augusto Pretto, n° 560, Bairro Santo Antão, tendo previstas no seu objeto social as seguintes atividades: o comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano, de cosméticos e produtos de perfumaria, de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios, de produtos de higiene pessoal, de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar, com ou sem atividade de fracionamento e acondicionamento associada, de produtos odontológicos, de próteses e artigos de ortopedia, o comércio atacadista especializado em outros produtos alimentícios; o comércio varejista de artigos médicos e ortopédicos, de cosméticos, produtos de perfumaria e de higiene pessoal, de produtos alimentícios em geral ou especializado em produtos alimentícios, de produtos farmacêuticos homeopáticos, de produtos farmacêuticos, sem manipulação de fórmulas.

Para suportar suas vendas, a Empresa possuiu filiais na cidade de Leme, em São Paulo, na cidade de Palhoça, em Santa Catarina, essa constituída em 14 de maio de 2019 e finalmente em Serra, no Espírito Santo, constituída em 31/10/2021.

Além disso, até meados de 2018 a Empresa possuía elevada concentração de receita decorrente de vendas internas e interestaduais de medicamentos e drogas de uso humano para órgãos da Administração Pública Direta e Indireta Federal, Estadual e Municipal e suas fundações públicas, quadro esse modificado em 2019 passando também a atender clientes do setor privado, tais como hospitais, clínicas e planos de saúde.

NOTA 02. APRESENTAÇÃO DAS DEMONSTRAÇÕES FINANCEIRAS

As demonstrações financeiras foram elaboradas e estão sendo apresentadas de acordo com as práticas contábeis adotadas no Brasil, que compreende a Resolução CFC n° 1.255/2009 que aprovou a NBC TG 1000 – Contabilidade para Pequenas e Médias empresas.

O resumo das principais políticas contábeis adotadas pela Empresa está detalhado na nota explicativa n° 03.

A Diretoria da Empresa aprovou estas demonstrações financeiras em 13 de fevereiro de 2025.

NOTA 03. PRINCIPAIS PRÁTICAS CONTÁBEIS

3.1. Bases de elaboração: As demonstrações financeiras foram elaboradas com base no custo histórico como base de valor. As demonstrações financeiras foram preparadas no pressuposto de continuidade operacional da Empresa.

3.2. Moeda funcional e moeda de apresentação: As demonstrações financeiras estão apresentadas em reais, que é a moeda funcional da Empresa.

3.3. Julgamentos, estimativas e premissas contábeis significativas: Na aplicação das políticas contábeis, a Administração deve fazer julgamentos e elaborar estimativas a respeito dos valores contábeis dos ativos e passivos para os quais não são facilmente obtidos de outras fontes. As estimativas e as respectivas premissas estão baseadas na experiência histórica e em outros fatores considerados relevantes.

3.4. As principais políticas contábeis adotadas são as seguintes:

Caixa e equivalentes de caixa: Compreendem os saldos de caixa, depósitos bancários à vista e aplicações de liquidez imediata, conversíveis em um montante conhecido de caixa e que estão sujeitos a um insignificante risco de mudança de valor. As aplicações financeiras são registradas pelos valores de custo acrescidos dos rendimentos auferidos até as datas dos balanços, que não excedem o seu valor de mercado ou de realização.

Contas a receber de clientes: Apresenta os valores a receber decorrentes das vendas das mercadorias no decurso normal das atividades da empresa e são registrados pelo valor faturado incluindo os respectivos impostos. A necessidade de constituição de provisão para créditos de liquidação duvidosa é avaliada com base na experiência passada de inadimplência da empresa e da análise da situação financeira atual de cada devedor. O teste de recuperabilidade de saldo não foi realizado por não haver evidências externas e internas para aplicação do procedimento.

Estoque: Os estoques são avaliados pelo critério de custo médio ponderado, decorrente das compras e deduzidos os impostos recuperáveis, sendo inferior ao valor líquido realizável corresponde ao preço de venda estimado dos estoques, deduzido de todos os custos estimados para conclusão e custos necessários para realizar a venda. As provisões para estoques de baixa rotatividade ou obsoletos são constituídas quando consideradas necessárias pela Administração.

Investimentos: Apresenta a participação em cooperativa de crédito, registrada pelo custo de aquisição e avaliada pelo método do custo.

Imobilizado e depreciação: O imobilizado está registrado ao custo de aquisição ou construção. A depreciação é calculada pelo método linear a taxas compatíveis com o prazo de vida útil dos bens.

Intangível: É formado pelos custos de aquisição de marcas e licenças de programas de computador ("software"), estes últimos amortizados pelo método linear ao longo de sua vida útil estimada. As despesas relacionadas à manutenção de software são reconhecidas no resultado do exercício quando incorridas. A despesa de amortização dos ativos intangíveis com vida definida é reconhecida na demonstração do resultado.

Fornecedores: São obrigações a pagar por bens que foram adquiridos de fornecedores no curso normal dos negócios, reconhecidos pelo valor da fatura e não possuindo garantia vinculada.

Empréstimos e Financiamentos: Correspondem a empréstimos para capital de giro e financiamentos para aquisição de ativo fixo, demonstrados pelo valor de contratação, acrescidos pelos encargos pactuados. Os empréstimos são garantidos por aval do sócio administrador ou por imóveis da Empresa, já os financiamentos têm os próprios bens financiados como garantia.

Provisões para litígios e demandas tributárias, cíveis e trabalhistas: As provisões são reconhecidas quando a Empresa possui uma obrigação presente (legal ou não formalizada) como resultado de um evento passado, é provável a saída de recursos financeiros para liquidar essa obrigação e o valor pode ser razoavelmente estimado na data das demonstrações financeiras. Nos anos de 2024 e 2023 não constituiu provisões para essas contingências.

Obrigações Tributárias: Correspondem às obrigações vincendas oriundas do decurso normal das operações da Empresa.

Tributação: As receitas de vendas estão sujeitas aos impostos e contribuições, pelas alíquotas básicas da tabela abaixo:

	Alíquotas 2024	Alíquotas 2023
ICMS RS	Isento ou 17,0%	Isento ou 17,0%
ICMS SC	Isento ou 17,0%	Isento ou 17,0%
ICMS (Outras unidades da Federação)	Isento; 7%; 12%; 4%	Isento; 7%; 12%; 4%
ICMS DIFAL (Vendas para consumidor final não contribuinte EC 87/2015)	De 17% a 22%	De 17% a 22%
PIS (*)	0,00% ou 1,65%	0,00% ou 1,65%
COFINS (*)	0,00 % ou 7,60%	0,00 % ou 7,60%

(*) Em relação ao PIS e à Cofins, como a maior parte das vendas da empresa é decorrente da revenda de medicamentos e drogas de uso humano, as alíquotas destas contribuições são reduzidas a zero pois a tributação ocorre nas pessoas jurídicas enquadradas na condição de industrial ou de importador, conforme arts. 1º e 2º da Lei 10.147/2000.

Os encargos são apresentados como deduções da receita bruta de vendas. Os créditos decorrentes da não cumulatividade do PIS/Cofins são contabilizados como redutor do custo dos estoques.

Provisões de Imposto de Renda Pessoa Jurídica e Contribuição Social sobre o Lucro Líquido: Valores calculados sobre o resultado líquido ajustado por adições e exclusões prescritas ou autorizadas pela legislação tributária. O Imposto de Renda é calculado à alíquota de 15% sobre o lucro tributável, acrescida do adicional de 10%, podendo ser compensados os prejuízos fiscais, caso existam. A Contribuição Social sobre o Lucro Líquido é calculada à alíquota de 9% sobre o lucro tributável, podendo ser compensados a base negativa de contribuição social, caso existam.

Capital Social: Em 31/12/2024 o capital social totalmente subscrito e integralizado era de R\$ 3.000.000,00 (Três milhões de reais), dividido em 3.000.000 quotas no valor de R\$ 1,00 cada, em poder de pessoas físicas de nacionalidade brasileira, residentes e domiciliadas no país.

Ajustes de Avaliação Patrimonial (AAP): A empresa reconheceu, em 2014, nesta rubrica, o efeito da avaliação relativa ao custo atribuído ao ativo imobilizado (grupos prédios, edificações e terrenos), conforme autorizavam as normas contábeis vigentes. A realização desta conta ocorre pela despesa de depreciação e baixa de bens do ativo imobilizado, ocorrendo a baixa do saldo da conta Ajustes de Avaliação Patrimonial em contrapartida à conta de Lucros Acumulados.

Apuração do Resultado do Exercício: O resultado das operações é apurado em conformidade com o regime contábil de competência.

NOTA 04. COBERTURA DE SEGUROS

A empresa possuiu cobertura de seguros contra incêndio, danos elétricos, vendaval; veículos (danos materiais, morais, acidente pessoal, colisão, incêndio, roubo, furto); seguro de vida em grupo para os funcionários; responsabilidade civil de danos morais e materiais; todos em montante considerado suficiente pela administração para cobrir eventuais sinistros.

NOTA 05. CAIXA E EQUIVALENTES DE CAIXA

Composição	31/12/2024	31/12/2023
Caixa	17.798,38	9.576,94
Bancos Conta Movimento	589.536,20	847.328,71
Bancos Conta Aplicação Liquidez Imediata	5.679.288,57	13.372.763,32
TOTAL	6.286.623,15	14.229.668,97

NOTA 06. CONTAS A RECEBER DE CLIENTES

A composição de contas a receber de clientes por vencimento:

Prazo	31/12/2024	%	31/12/2023	%
Vencidos a 30 dias	3.116.437,06	9,78	3.987.663,38	11,70
Vencidos a 60 dias	1.287.928,95	4,04	1.459.242,23	4,28
Vencidos a 90 dias	641.417,09	2,01	1.815.591,70	5,33
Vencidos a 180 dias	1.340.258,09	4,21	2.351.078,03	6,90
Vencidos a mais 180 dias	2.309.044,06	7,25	2.069.289,79	6,07
A vencer 120 dias	23.156.336,49	72,70	22.406.057,08	65,73
TOTAL	31.851.421,74	100	34.088.922,21	100

NOTA 07. ESTOQUES

	31/12/2024	31/12/2023
Mercadoria para revenda	28.502.455,34	18.455.320,12

O estoque de mercadorias para revenda compreende medicamentos para uso exclusivamente humano. As mercadorias para revenda estão avaliadas pelo custo médio de aquisição das compras, deduzido dos tributos recuperáveis. O custo dos estoques reconhecido como despesa não inclui nenhuma redução referente a perdas de estoques ao valor líquido realizável. A empresa não identificou indicadores que pudessem reduzir o valor de realização de seus estoques. Nenhum valor de estoques foi dado em garantia de passivos. O custo dos estoques reconhecido como despesa durante o exercício findo em 31 de dezembro de 2024, em relação às operações continuadas foi de R\$ 219.536.812,14 (R\$ 179.530.808,77 em 31 de dezembro de 2023).

A Administração espera que os estoques sejam recuperados em um período inferior a 12 meses.

NOTA 08. TRIBUTOS A RECUPERAR

Composição	31/12/2024	31/12/2023
PIS a recuperar	8.655.448,22	6.148.458,25
COFINS a recuperar	25.503.290,52	15.950.419,71
ICMS Antecipação	0,00	17.355,26
ICMS a recuperar	10.129.686,06	6.949.804,58
IRPJ a recuperar	69.918,30	127.321,87
CSLL a recuperar	20.360,23	20.360,23
Crédito Ação PIS COFINS regime monofásico 5006301032018404	716.359,78	716.359,78
PIS/Cofins (glosas RFB) (*)	5.944.447,22	4.234.650,81
Depósito Judicial Difal ICMS (*)	5.808.181,71	6.824.656,55
Depósito Judicial Difal ICMS 2023 (*)	7.854.339,72	4.084.590,96
TOTAL	64.702.031,76	45.073.978,00

ACÃO créditos PIS e COFINS regime monofásicos (Mandado de Segurança nº 5006301-03.2018.4.04.7111): Em novembro de 2020 a Empresa obteve decisão favorável em trânsito em julgado que reconheceu o direito da Empresa em apurar créditos de PIS e COFINS no regime monofásico, nos termos do art. 17 da Lei 11.033/04. Os efeitos desta decisão estão sendo apurados pela Empresa com base em Declarações de Compensação conforme Decisão/Despacho de tutela provisória em 02/06/2023.

ACÃO Mandado de Segurança Difal EC 87/2015: A Empresa vem discutindo judicialmente a constitucionalidade do DIFAL (Diferencial de Alíquota de ICMS) nas vendas interestaduais. A Empresa deposita os valores do DIFAL em juízo caso possua mandado de segurança e recolhe os valores normalmente na ausência destes.

(*) Valores registrados no Ativo Não Circulante, em Realizável a Longo Prazo

NOTA 09. IMOBILIZADO

IMOBILIZADO	TAXA ANUAL DEPRECIAÇÃO	SALDO EM 31/12/2023	AQUISIÇÕES	BAIXAS/ ALIENAÇÕES	DEPRECIAÇÕES	CUSTO AQUISIÇÃO	CUSTO ATRIBUIDO	DEPRECIAÇÃO ACUMULADA	SALDO EM 31/12/2024
Imóveis – Prédios e Edificações	1,87 a 2,00	4.435.741,20	0,00	0,00	101.806,08	2.211.934,71	3.140.059,30	1.018.058,89	4.333.935,12
Imóveis – Terrenos	-	2.271.267,99	0,00	0,00	0,00	678.434,52	1.592.833,47	0,00	2.271.267,99
Móveis e Utensílios	10	150.832,44	542.223,67	0,00	33.295,55	1.098.123,63	0,00	438.363,07	659.760,56
Máquinas e Equipamentos	10	284.969,19	203.868,76	0,00	51.596,90	820.018,55	0,00	382.777,50	437.241,05
Veículos	20	28.453,12	146.331,79	0,00	21.041,66	248.786,79	0,00	95.043,54	153.743,25
Instalações	10	124.217,77	336.414,91	0,00	35.594,13	689.271,06	0,00	264.232,51	425.038,55
Equipamentos Informática	20	152.190,64	231.085,05	0,00	93.411,00	928.038,50	0,00	638.173,81	289.864,69
Sistema de Telefonia	10	12.263,63	0,00	0,00	2.367,37	29.524,50	0,00	19.628,24	9.896,26
Sistema de Energia	10	193.706,92	36.840,60	0,00	33.120,21	362.619,47	0,00	165.192,16	197.427,31
TOTAL		7.653.642,90	1.496.764,78	0,00	372.232,90	7.066.751,73	4.732.892,77	3.021.469,72	8.778.174,78

NOTA 10. INTANGÍVEL

INTANGÍVEL	TAXA ANUAL AMORTIZAÇÃO	SALDO EM 31/12/2023	AQUISIÇÕES	BAIXAS/ ALIENAÇÕES	AMORTIZAÇÕES	CUSTO AQUISIÇÃO	AMORTIZAÇÃO ACUMULADA	SALDO EM 31/12/2024
Marcas e Patentes	0	5.655,00	0,00	0,00	0,00	5.655,00	0,00	5.655,00
Software	20	22.508,64	0,00	0,00	2.528,64	788.574,49	768.594,49	19.980,00
TOTAL		28.163,64	0,00	0,00	2.528,64	794.229,49	768.594,49	25.635,00

NOTA 11. AJUSTES DE AVALIAÇÃO PATRIMONIAL (AAP)

	AAP TERRENOS	AAP PRÉDIOS E EDIFICAÇÕES	TOTAL
Saldo 31 de dezembro de 2022	1.592.833,47	2.655.769,06	4.248.602,53
Realização Ajustes de Avaliação Patrimonial, por depreciação	0,00	-60.536,28	-60.536,28
Saldo 31 de dezembro de 2023	1.592.833,47	2.595.232,78	4.188.066,25
Realização Ajustes de Avaliação Patrimonial, por depreciação	0,00	-60.536,28	-60.536,28
Saldo 31 de dezembro de 2024	1.592.833,47	2.534.696,5	4.127.529,97

RENATA CASAGRANDE
GALIIOTTO:4883511006
8
Assinado de forma digital por RENATA CASAGRANDE
GALIIOTTO:48835110068
Dados: 2025.03.19 10:51:46 -03'00'
Ciamed-Distribuidora de Medicamentos Ltda
Renata Casagrande Galiotto
Administradora
CPF 488.351.100-68

ANGELA MARIA
STROEHER:9306999
5004
Assinado de forma digital por ANGELA MARIA
STROEHER:93069995004
Dados: 2025.03.19 11:12:38 -03'00'
Angela Maria Stroehler
Contadora
CPF 930.699.950-04
CRC/RS 067841/O-0

Encantado/RS, 31 de dezembro de 2024.

CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
Rua Severino Augusto Pretto, nº 560, Bairro Santo Antônio,
Encantado/RS CNPJ nº 05.782.733/0001-49

ÍNDICES ECONÔMICOS - FINANCEIROS REFERENTE
BALANÇO ENCERRADO EM 31/12/2024

ÍNDICE DE LIQUIDEZ CORRENTE

LC = AC/PC

$$LC = \frac{113.329.964,64}{57.221.841,18} = 1,98$$

ÍNDICE DE LIQUIDEZ GERAL

LG = (AC + RLP) / (PC + PNC)

$$LG = \frac{113.329.964,64 + 21.347.921,45}{57.221.841,18 + 12.817.298,48} = 1,92$$

ÍNDICE DE LIQUIDEZ INSTANTÂNEO

LI = AD/PC

$$LI = \frac{6.286.623,15}{57.221.841,18} = 0,11$$

ÍNDICE DE GERÊNCIA DE CAPITAIS DE TERCEIROS

GCT = PL/PC + PNC

$$GCT = \frac{73.655.345,70}{57.221.841,18 + 12.817.298,48} = 1,05$$

ÍNDICE DE GRAU DE ENDIVIDAMENTO

GI = PC + PNC / AT

$$GI = \frac{57.221.841,18 + 12.817.298,48}{143.694.485,36} = 0,49$$

SOLVENCIA GERAL

SG = A REAL / PC + PNC

$$SG = \frac{143.694.485,36 - 177.077,50}{57.221.841,18 + 12.817.298,48} = 2,05$$

ÍNDICE DE QUOCIENTE DE COBERTURA TOTAL

QCT = AT/PT-PL

$$QCT = \frac{143.694.485,36}{143.694.485,36 - 73.655.345,70} = 2,05$$

RENATA
CASAGRANDE
GALOTTO:488351
10068
RENATA CASAGRANDE GALOTTO
CPF: 488.351.100-68
Administradora

Assinado de forma digital
por RENATA CASAGRANDE
GALOTTO:48835110068
Dados: 2026.01.22 14:05:08
-03'00'

Encantado/RS, 31 de Dezembro de 2024.

ANGELA MARIA
STROEHER:9306
9995004
ANGELA MARIA STROEHER
CPF: 930.699.950-04
Contadora CRC/RS 067841/O-0

Assinado de forma digital
por ANGELA MARIA
STROEHER:93069995004
Dados: 2026.01.22
14:07:58 -03'00'

Cuidar das pessoas muda o mundo!



DECLARAÇÃO

A Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda, declara para os devidos fins que, conforme é facultado no item “20” da Resolução CFC nº 1.330/11, as escriturações contábeis das Filiais (CNPJ: 05.782.733/0002-20, CNPJ 05.782.733/0003-00 e CNPJ 05.782.733/0004-91) são centralizadas com a Matriz (CNPJ 05.782.733/0001-49).

Encantado/RS, 21 de fevereiro de 2025.

ANGELA MARIA
STROEHER:93069
995004

Assinado de forma digital
por ANGELA MARIA
STROEHER:93069995004
Dados: 2026.01.22 14:08:15
-03'00'

Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda
Angela Maria Stroeher
Contadora CRC/RS 067841/O-0
CPF: 930.699.950-043

Cuidar das pessoas muda o mundo!



TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO



Entidade:	CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA		
Período da Escrituração:	01/01/2023 a 31/12/2023	CNPJ:	05.782.733/0001-49
Número de Ordem do Livro:	36		

TERMO DE ABERTURA

Nome Empresarial	CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
NIRE	43205132010
CNPJ	05.782.733/0001-49
Número de Ordem	36
Natureza do Livro	DIARIO GERAL DIGITAL
Município	ENCANTADO
Data do arquivamento dos atos constitutivos	28/07/2003
Data de arquivamento do ato de conversão de sociedade simples em sociedade empresária	
Data de encerramento do exercício social	31/12/2023
Quantidade total de linhas do arquivo digital	525976

TERMO DE ENCERRAMENTO

Nome Empresarial	CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
Natureza do Livro	DIARIO GERAL DIGITAL
Número de ordem	36
Quantidade total de linhas do arquivo digital	525976
Data de início	01/01/2023
Data de término	31/12/2023

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número EB.75.96.F9.C2.19.6B.D5.D7.FC.99.65.A6.E9.71.96.D9.25.84.4A-6, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

RECIBO DE ENTREGA DE ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL DIGITAL

IDENTIFICAÇÃO DO TITULAR DA ESCRITURAÇÃO

NIRE 43205132010	CNPJ 05.782.733/0001-49	
NOME EMPRESARIAL CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA		

IDENTIFICAÇÃO DA ESCRITURAÇÃO

FORMA DA ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL Livro Diário (Completo - sem escrituração Auxiliar)	PERÍODO DA ESCRITURAÇÃO 01/01/2023 a 31/12/2023
NATUREZA DO LIVRO DIARIO GERAL DIGITAL	NÚMERO DO LIVRO 36
IDENTIFICAÇÃO DO ARQUIVO (HASH) EB.75.96.F9.C2.19.6B.D5.D7.FC.99.65.A6.E9.71.96.D9.25.84.4A	

ESTE LIVRO FOI ASSINADO COM OS SEGUINTES CERTIFICADOS DIGITAIS:					
QUALIFICAÇÃO DO SIGNATARIO	CPF/CNPJ	NOME	Nº SÉRIE DO CERTIFICADO	VALIDADE	RESPONSÁVEL LEGAL
ADMINISTRADOR	48835110068	RENATA CASAGRANDE GALIOTTO:48835110068	6259089318506012309	17/10/2023 a 16/10/2026	Sim
Contabilista	93069995004	ANGELA MARIA STROEHER:93069995004	315301560331642126277951	28/11/2023 a 27/11/2024	Não

NÚMERO DO RECIBO:
EB.75.96.F9.C2.19.6B.D5.D7.FC.99.65.
A6.E9.71.96.D9.25.84.4A-6

Escrituração recebida via Internet
pelo Agente Receptor SERPRO

em 26/02/2024 às 22:35:00

F7.9A.FB.03.E2.E4.9B.4B
26.B8.9F.1D.02.01.0F.78

Considera-se autenticado o livro contábil a que se refere este recibo, dispensando-se a autenticação de que trata o art. 39 da Lei nº 8.934/1994. Este recibo comprova a autenticação.

BASE LEGAL: Decreto nº 1.800/1996, com a alteração do Decreto nº 8.683/2016, e arts. 39, 39-A, 39-B da Lei nº 8.934/1994 com a alteração da Lei Complementar nº 1247/2014.

BALANÇO PATRIMONIAL



Entidade:	CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA		
Período da Escrituração:	01/01/2023 a 31/12/2023	CNPJ:	05.782.733/0001-49
Número de Ordem do Livro:	36		
Período Selecionado:	01 de Janeiro de 2023 a 31 de Dezembro de 2023		

Descrição	Nota	Saldo Inicial	Saldo Final
ATIVO		R\$ 94.272.195,82	R\$ 121.591.219,66
ATIVO CIRCULANTE		R\$ 77.189.254,10	R\$ 98.191.193,91
DISPONIVEL		R\$ 14.688.469,07	R\$ 14.229.668,97
CAIXA		R\$ 16.156,14	R\$ 9.576,94
CAIXA		R\$ 16.156,14	R\$ 9.576,94
BANCOS CONTA MOVIMENTO		R\$ 4.543.453,08	R\$ 846.917,04
BANCOS CONTA MOVIMENTO		R\$ 4.543.453,08	R\$ 846.917,04
BANCOS CONTA APLICACAO LIQUIDEZ IMEDIATA		R\$ 9.632.283,44	R\$ 13.372.763,32
BANCOS CONTA APLICACAO LIQUIDEZ IMEDIATA		R\$ 9.632.283,44	R\$ 13.372.763,32
BANCOS CONTA CAUCIONADA		R\$ 496.576,41	R\$ 411,67
BANCOS CONTA CAUCIONADA		R\$ 496.576,41	R\$ 411,67
CLIENTES		R\$ 25.780.595,09	R\$ 34.088.922,21
CLIENTES		R\$ 25.780.595,09	R\$ 34.088.922,21
CLIENTES		R\$ 24.681.005,40	R\$ 33.154.211,96
CLIENTES PROVISAO JUROS A RECEBER		R\$ 1.099.589,69	R\$ 934.710,25
OUTROS CREDITOS		R\$ 21.483.719,22	R\$ 31.384.991,72
ADIANTAMENTO A TERCEIROS		R\$ 989.943,95	R\$ 1.434.529,78
ADIANTAMENTO A TERCEIROS		R\$ 989.943,95	R\$ 1.434.529,78
ADIANTAMENTO A FUNCIONARIOS		R\$ 31.014,92	R\$ 20.382,26
ADIANTAMENTO A FUNCIONARIOS		R\$ 31.014,92	R\$ 20.382,26
TRIBUTOS A COMPENSAR E RECUPERAR		R\$ 20.462.760,35	R\$ 29.930.079,68
TRIBUTOS A COMPENSAR E RECUPERAR		R\$ 20.462.760,35	R\$ 29.930.079,68
OUTROS CREDITOS		R\$ 0,00	R\$ 0,00
OUTROS CREDITOS		R\$ 0,00	R\$ 0,00
ESTOQUES		R\$ 15.191.186,55	R\$ 18.455.320,12
MERCADORIAS PARA REVENDA		R\$ 15.191.186,55	R\$ 18.455.320,12
MERCADORIAS PARA REVENDA		R\$ 15.191.186,55	R\$ 18.455.320,12
DESPESAS EXERCICIO SEGUINTE PAGAS ANTECIPADAMENTE		R\$ 45.284,17	R\$ 32.290,89
DESPESAS EXERCICIO SEGUINTE PAGAS ANTECIPADAMENTE		R\$ 45.284,17	R\$ 32.290,89
OUTRAS DESPESAS A APROPRIAR		R\$ 7.599,55	R\$ 0,00
SEGUROS A APROPRIAR		R\$ 37.684,62	R\$ 32.052,79
IPTU A APROPRIAR		R\$ 0,00	R\$ 238,10
ATIVO NAO CIRCULANTE		R\$ 17.082.941,72	R\$ 23.400.025,75
REALIZAVEL LONGO A PRAZO		R\$ 9.244.917,29	R\$ 15.530.266,16
CREDITOS E VALORES		R\$ 9.244.917,29	R\$ 11.295.615,35
CREDITOS DE DIRETORES - TRANSACOES NAO RECORRENTES		R\$ 51.286,86	R\$ 50.000,00
APLICACOES FINANCEIRAS		R\$ 86.605,17	R\$ 135.622,55
OUTROS CREDITOS E VALORES		R\$ 328.398,67	R\$ 200.745,29
TITULOS A RECEBER		R\$ 0,00	R\$ 0,00
DEPOSITOS JUDICIAIS		R\$ 8.778.626,59	R\$ 10.909.247,51
CONSORCIOS CONTEMPLADOS		R\$ 0,00	R\$ 0,00
TRIBUTOS A COMPENSAR E RECUPERAR		R\$ 0,00	R\$ 4.234.650,81
TRIBUTOS A COMPENSAR E RECUPERAR		R\$ 0,00	R\$ 4.234.650,81
INVESTIMENTOS		R\$ 158.255,95	R\$ 187.953,05
PARTICIPACOES EM OUTRAS EMPRESAS		R\$ 158.255,95	R\$ 187.953,05
AVALIADAS PELO CUSTO		R\$ 158.255,95	R\$ 187.953,05
IMOBILIZADO		R\$ 7.644.378,77	R\$ 7.653.642,90
BENS EM OPERACAO - CUSTO		R\$ 10.037.062,99	R\$ 10.345.974,05
BENS EM OPERACAO - CUSTO		R\$ 5.304.170,22	R\$ 5.613.081,28
BENS EM OPERACAO - CUSTO ATRIBUIDO		R\$ 4.732.892,77	R\$ 4.732.892,77
(-) (-)DEPRECIACAO ACUMULADA		R\$ (2.392.684,22)	R\$ (2.692.331,15)
(-) (-)DEPRECIACAO ACUMULADA		R\$ (1.908.393,98)	R\$ (2.147.504,63)
(-) (-) DEPRECIACAO ACUMULADA - CUSTO ATRIBUIDO		R\$ (484.290,24)	R\$ (544.826,52)
INTANGIVEL		R\$ 35.389,71	R\$ 28.163,64
INTANGIVEL - CUSTO		R\$ 794.229,49	R\$ 794.229,49
INTANGIVEL - CUSTO		R\$ 794.229,49	R\$ 794.229,49
(-) (-)AMORTIZACAO ACUMULADA		R\$ (758.839,78)	R\$ (766.065,85)
(-) (-)AMORTIZACAO ACUMULADA		R\$ (758.839,78)	R\$ (766.065,85)
PASSIVO		R\$ 94.272.195,82	R\$ 121.591.219,66
PASSIVO CIRCULANTE		R\$ 41.875.287,74	R\$ 50.431.197,38
SALARIOS E ENCARGOS SOCIAIS		R\$ 811.308,15	R\$ 918.431,54
SALARIOS E ENCARGOS SOCIAIS		R\$ 811.308,15	R\$ 918.431,54
SALARIOS E ENCARGOS SOCIAIS		R\$ 811.308,15	R\$ 918.431,54
FORNECEDORES		R\$ 30.841.500,03	R\$ 36.135.201,73
FORNECEDORES		R\$ 30.841.500,03	R\$ 36.135.201,73
FORNECEDORES		R\$ 30.841.500,03	R\$ 36.135.201,73
OBRIGACOES FISCAIS		R\$ 2.596.073,05	R\$ 3.116.827,50
OBRIGACOES FISCAIS		R\$ 2.596.073,05	R\$ 3.116.827,50
OBRIGACOES FISCAIS		R\$ 2.596.073,05	R\$ 3.116.827,50
(-) PARCELAMENTO DE IMPOSTOS ESTADUAIS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) PARCELAMENTO DE IMPOSTOS FEDERAIS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
EMPRESTIMOS E FINANCIAMENTOS CURTO PRAZO		R\$ 7.080.421,32	R\$ 7.063.635,60
EMPRESTIMOS CURTO PRAZO		R\$ 7.885.718,83	R\$ 8.459.382,36
(-) BANCO BANRISUL		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
BANCO DO BRASIL		R\$ 29.393,50	R\$ (0,00)
BANCO BRADESCO		R\$ 843.735,58	R\$ 2.402.828,26
BANCO CAIXA ECONOMICA FEDERAL		R\$ 3.182.200,16	R\$ 3.363.074,53
BANCO ITAU		R\$ 1.233.397,22	R\$ 1.583.746,36
BANCO SANTANDER		R\$ 1.317.100,44	R\$ 878.066,96
BANCO SICREDI		R\$ 1.169.442,40	R\$ 231.666,25
(-) NOVO BANCO CONTINENTAL		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
BANCO SICOOB SAO MIGUEL SC		R\$ 110.449,53	R\$ (0,00)
(-) FINANCIAMENTOS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) FINANCIAMENTOS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) BANCO SANTANDER		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) CARTAO BNDES		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) BANCO SICREDI		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) (-) ENCARGOS FINAN.S/ARREND MERC.TRANS CORRER		R\$ (805.297,51)	R\$ (1.395.746,76)
(-) (-) BANCO CAIXA ECONOMICA FEDERAL		R\$ (144.425,25)	R\$ (436.730,92)
(-) (-) CARTOES BNDES		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) (-)ENCARGOS FINAN.S/ARREND.MERC.TRANS CORRER		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) (-) BANCO SANTANDER		R\$ (122.766,53)	R\$ (26.317,20)
(-) (-) BANCO ITAU		R\$ (392.349,93)	R\$ (443.097,68)
(-) OUTROS FINANCIAMENTOS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) BANCO BANRISUL		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) BANCO SICREDI		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) (-) BANCO BRADESCO		R\$ (145.755,80)	R\$ (489.600,96)
(-) DUPLICATAS DESCONTADAS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) DUPLICATAS DESCONTADAS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) CONSORCIOS A PAGAR		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) CONSORCIOS A PAGAR		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
OUTRAS OBRIGACOES		R\$ 545.985,19	R\$ 3.197.101,01
ADIANTAMENTO DE CLIENTES		R\$ 35.061,63	R\$ 51.099,01
ADIANTAMENTO DE CLIENTES		R\$ 35.061,63	R\$ 51.099,01
CONTAS A PAGAR		R\$ 167.744,34	R\$ 224.320,94
CONTAS A PAGAR		R\$ 167.744,34	R\$ 224.320,94
FRETES A PAGAR		R\$ 208.603,77	R\$ 191.644,40
FRETES A PAGAR		R\$ 208.603,77	R\$ 191.644,40
JUROS SOBRE O CAPITAL PROPRIO A PAGAR		R\$ 134.575,45	R\$ 2.730.036,66
JUROS SOBRE O CAPITAL PROPRIO A PAGAR		R\$ 134.575,45	R\$ 2.730.036,66
PASSIVO NAO CIRCULANTE		R\$ 8.365.368,49	R\$ 12.190.485,21
EMPRESTIMOS E FINANCIAMENTOS LONGO PRAZO		R\$ 8.365.368,49	R\$ 7.806.498,86
EMPRESTIMOS LONGO PRAZO		R\$ 9.036.203,65	R\$ 8.875.143,13
(-) BANCO BANRISUL		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) BANCO DO BRASIL		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
CAIXA ECONOMICA FEDERAL		R\$ 2.452.184,27	R\$ 3.239.103,21
BANCO ITAU		R\$ 2.691.458,22	R\$ 2.727.624,95
BANCO SANTANDER		R\$ 878.066,96	R\$ (0,00)
BANCO SICREDI		R\$ 1.609.444,56	R\$ 8.333,36
(-) BANCO SICOOB SAO MIGUEL SC		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) NOVO BANCO CONTINENTAL		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
BANCO BRADESCO LP		R\$ 1.405.049,64	R\$ 2.900.081,61
(-) FINANCIAMENTOS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) FINANCIAMENTOS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) BANCO BRADESCO LEASING		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) CARTOES BNDES		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) BANCO SANTANDER		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) (-) ENCARGOS FINANC.S/ARREND.MERC.TRANS CORRER		R\$ (670.835,16)	R\$ (1.068.644,27)
(-) (-) BANCO CAIXA ECONOMICA FEDERAL		R\$ (52.184,27)	R\$ (394.324,13)
(-) (-)ENCARGOS FINANC.S/ARREND.MERC.TRANS CORRER		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) (-) CARTOES BNDES		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) (-) BANCO ITAU		R\$ (491.181,56)	R\$ (401.451,64)
(-) (-) BANCO SANTANDER		R\$ (26.317,20)	R\$ (0,00)
(-) (-) BANCO BRADESCO		R\$ (101.152,13)	R\$ (272.868,50)
(-) OUTRAS OBRIGACOES		R\$ (0,00)	R\$ 4.383.986,35
(-) OBRIGACOES TRIBUTARIAS		R\$ (0,00)	R\$ 4.383.986,35
(-) OBRIGACOES TRIBUTARIAS		R\$ (0,00)	R\$ 4.383.986,35
PATRIMONIO LIQUIDO		R\$ 44.031.539,59	R\$ 58.969.537,07
CAPITAL SOCIAL		R\$ 3.000.000,00	R\$ 3.000.000,00
CAPITAL SOCIAL INTEGRALIZADO		R\$ 3.000.000,00	R\$ 3.000.000,00
CAPITAL SOCIAL INTEGRALIZADO		R\$ 3.000.000,00	R\$ 3.000.000,00
AJUSTES DE AVALIACAO PATRIMONIAL		R\$ 4.248.602,53	R\$ 4.188.066,25
AJUSTES DE AVALIACAO PATRIMONIAL		R\$ 4.248.602,53	R\$ 4.188.066,25
AJUSTES DE AVALIACAO PATRIMONIAL		R\$ 4.248.602,53	R\$ 4.188.066,25
RESERVAS DE LUCROS		R\$ 1.265.000,00	R\$ 1.265.000,00
RESERVAS DE LUCROS		R\$ 1.265.000,00	R\$ 1.265.000,00
RESERVAS DE INCENTIVOS FISCAIS		R\$ 1.265.000,00	R\$ 1.265.000,00
LUCROS OU PREJUIZOS ACUMULADOS		R\$ 35.517.937,06	R\$ 50.516.470,82
LUCROS OU PREJUIZOS ACUMULADOS		R\$ 35.517.937,06	R\$ 50.516.470,82
LUCROS OU PREJUIZOS ACUMULADOS		R\$ 35.517.937,06	R\$ 50.516.470,82

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número EB.75.96.F9.C2.19.6B.D5.D7.FC.99.65.A6.E9.71.96.D9.25.84.4A-6, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO



Entidade:	CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA		
Período da Escrituração:	01/01/2023 a 31/12/2023	CNPJ:	05.782.733/0001-49
Número de Ordem do Livro:	36		
Período Selecionado:	01 de Janeiro de 2023 a 31 de Dezembro de 2023		

Descrição	Nota	Saldo anterior	Saldo atual
RESULTADO LIQUIDO DO EXERCICIO		R\$ 15.134.209,73	R\$ 17.590.246,28
LUCRO BRUTO		R\$ 15.134.209,73	R\$ 17.590.246,28
RECEITA OPERACIONAL LIQUIDA		R\$ 178.159.098,07	R\$ 225.456.582,39
RECEITA OPERACIONAL BRUTA		R\$ 192.999.917,92	R\$ 243.434.955,23
RECEITA OPERACIONAL BRUTA MERCADORIAS		R\$ 192.999.917,92	R\$ 243.434.955,23
(-) DEDUCOES DA RECEITA BRUTA		R\$ (14.840.819,85)	R\$ (17.978.372,84)
(-) IMPOSTOS INCIDENTES S/VENDAS E SERVICOS		R\$ (12.662.128,58)	R\$ (15.270.382,86)
(-) VENDAS CANCELADAS E DEVOLUCOES		R\$ (2.178.691,27)	R\$ (2.707.989,98)
(-) CUSTO DOS PRODUTOS E SERVICOS VENDIDOS		R\$ (139.558.130,37)	R\$ (179.530.808,77)
(-) CUSTO DAS MERCADORIAS VENDIDAS		R\$ (139.558.130,37)	R\$ (179.530.808,77)
(-) CUSTO DAS MERCADORIAS VENDIDAS		R\$ (139.558.130,37)	R\$ (179.530.808,77)
(-) CUSTO DOS SERVICOS PRESTADOS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) CUSTO DOS SERVICOS PRESTADOS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) DESPESAS OPERACIONAIS		R\$ (17.714.392,11)	R\$ (16.344.516,44)
(-) DESPESAS COM VENDAS		R\$ (5.244.635,84)	R\$ (6.682.467,23)
(-) COMISSOES DE VENDAS		R\$ (411.634,41)	R\$ (618.968,00)
(-) OCUPACAO		R\$ (202.001,14)	R\$ (237.952,54)
(-) DESPESAS COM UTILIDADES E SERVICOS		R\$ (4.327.789,18)	R\$ (5.358.187,18)
(-) DESPESAS COM PROPAGANDA E PUBLICIDADE		R\$ (13.891,13)	R\$ (38.378,19)
(-) DESPESAS GERAIS		R\$ (263.412,21)	R\$ (360.614,27)
(-) DESPESAS TRIBUTOS E CONTRIBUICOES		R\$ (25.907,77)	R\$ (68.367,05)
(-) DESPESAS ADMINISTRATIVAS		R\$ (9.396.023,27)	R\$ (10.721.076,60)
(-) DESPESAS COM PESSOAL		R\$ (5.591.220,62)	R\$ (5.894.187,06)
(-) DESPESAS COM OCUPACAO		R\$ (214.625,45)	R\$ (198.333,84)
(-) DESPESAS UTILIDADES E SERVICOS		R\$ (2.189.372,12)	R\$ (3.110.855,57)
(-) DESPESAS COM HONORARIOS		R\$ (29.088,00)	R\$ (31.536,00)
(-) DESPESAS GERAIS		R\$ (983.243,88)	R\$ (1.209.589,04)
(-) DESPESAS COM TRIBUTOS E CONTRIBUICOES		R\$ (240.614,77)	R\$ (93.435,31)
(-) DESPESAS INDEDUTIVES		R\$ (147.858,43)	R\$ (183.139,78)
(-) RESULTADO FINANCEIRO LIQUIDO		R\$ (3.405.268,08)	R\$ (4.132.008,94)
(-) DESPESAS FINANCEIRAS		R\$ (4.497.063,73)	R\$ (5.322.185,95)
RECEITAS FINANCEIRAS		R\$ 1.091.795,65	R\$ 1.190.177,01
OUTRAS DESPESAS / RECEITAS OPERACIONAIS		R\$ 331.535,08	R\$ 5.191.036,33
(-) GANHO DE CAPITAL NO IMOBILIZADO		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) PERDA DE CAPITAL NO IMOBILIZADO		R\$ (0,00)	R\$ (146,78)
OUTROS RECEITAS OPERACIONAIS		R\$ 599.065,46	R\$ 5.815.938,39
(-) OUTRAS PERDAS OPERACIONAIS		R\$ (267.530,38)	R\$ (624.755,28)
(-) PERDA COM TRIBUTOS NAO RECUPERADOS		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) TRIBUTOS SOBRE O LUCRO		R\$ (5.752.365,86)	R\$ (11.991.010,90)
(-) TRIBUTOS SOBRE O LUCRO		R\$ (5.752.365,86)	R\$ (11.991.010,90)
(-) IMPOSTO DE RENDA		R\$ (4.222.004,31)	R\$ (8.810.566,84)
(-) CONTRIBUICAO SOCIAL		R\$ (1.530.361,55)	R\$ (3.180.444,06)

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número EB.75.96.F9.C2.19.6B.D5.D7.FC.99.65.A6.E9.71.96.D9.25.84.4A-6, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

DEMONSTRAÇÃO DE LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS



Entidade:	CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA		
Período da Escrituração:	01/01/2023 a 31/12/2023	CNP 05.782.733/0001-49	Número de Ordem do Livro: 36
Período Selecionado:	01 de Janeiro de 2023 a 31 de Dezembro de 2023		

Histórico	Código de Aglutinação das Contas de Patrimônio Líquido	
	(-) SALDO ANTERIOR DE LUCROS ACUMULADOS (R\$)	
(=) SALDO ANTERIOR DE LUCROS ACUMULADOS		35.517.937,06
(+) Resultado do Exercício		17.590.246,28
(-) Distribuicao de Lucros		(-)2.652.248,80
(+) Realizacao Ajuste de Avaliacao Patrimonial, por deprecicao		60.536,28
(=) SALDO FINAL DE LUCROS ACUMULADOS		50.516.470,82
Notas		

BALANÇO PATRIMONIAL (EM R\$)		DEMONSTRAÇÃO DOS FLUXOS DE CAIXA (EM R\$)			
ATIVO	Nota Explicativa	31/12/2023	31/12/2022	Fluxo de Caixa das Atividades Operacionais	31/12/2023 31/12/2022
ATIVO CIRCULANTE		98.911.193,91	77.189.254,10	Resultado Líquido	17.590.246,28 15.134.209,73
Disponível	5	14.229.668,97	14.688.469,07	Ajustes que não representam Entrada ou Saída de Caixa	
Clientes	6	24.088.922,21	25.780.595,09	(+) Depreciação e Amortização	306.873,00 323.171,71
Outros Créditos		1.454.912,04	1.002.958,07	(-) Juros Emprestimo	0,00 0,00
Estoque	7	18.455.320,12	15.191.186,55	(-) Distribuição de Sobras	0,00 -34.140,09
Tributos a recuperar	8	29.930.079,68	20.462.760,35	(-) Juros sobre o capital próprio	2.595.461,21 134.575,45
Despesas do Exercício Seguinte		32.290,89	45.284,17	(-) Prejuízo/Ganho na venda imobilizado	0,00 0,00
ATIVO NÃO CIRCULANTE		23.400.025,75	17.082.944,72	(+) Ajuste exercícios anteriores	0,00 0,00
Realizável Longo Prazo		15.530.266,16	9.244.917,29	(Aumento) ou Redução nos Ativos	
Investimentos		187.953,05	158.255,95	(+/-) Aumento ou Diminuição do Contas a Receber	-8.308.327,12 -6.167.403,46
Imobilizado		5.613.081,28	5.304.170,22	(+/-) Aumento ou Diminuição de Impostos a Recuperar	-13.701.970,14 -8.198.125,98
Imobilizado - custo atribuído		7.432.892,77	4.732.892,77	(+/-) Aumento ou Diminuição de Estoques	-3.264.133,57 -770.271,41
(-) Depreciação Acumulada		-2.692.331,25	-2.992.684,32	(+) Aumento ou Diminuição de Adiantamentos	-432.666,31 -1.975,39
Intangível		794.229,49	794.229,49	(+/-) Aumento ou Diminuição de Despesas do Exercício Seguinte pagas antes	12.993,28 12.637,93
(-)Amortização Acumulada		-766.065,85	-758.839,78	Aumento ou (Redução) nos Passivos	
TOTAL ATIVO		121.591.219,66	94.272.195,82	(+) Aumento ou Diminuição de Salários e Encargos Sociais	107.123,39 114.987,31
PASSIVO				(-) Aumento ou Diminuição de Provedores	5.293.701,70 10.362.042,44
PASSIVO CIRCULANTE		50.431.197,38	41.875.287,74	(+/-) Aumento ou Diminuição de Obrigações fiscais	4.904.740,80 1.850.155,04
Salários e Encargos Sociais		811.308,15	811.308,15	(+) Aumento ou Diminuição de outras contas a pagar	39.617,23 153.125,56
Fornecedores		36.135.201,73	30.841.500,03	16.037,38 34.577,13	
Obrigações Fiscais		3.116.827,50	2.596.071,05	FLUXO DE CAIXA DAS ATIVIDADES OPERACIONAIS	5.159.697,13 12.946.966,07
Empréstimos e Financiamentos		8.459.382,36	7.885.718,83	Fluxo de Caixa das Atividades de Investimentos	
(-)Encargos financeiros s/empr. e financiamentos		-1.395.746,76	-805.297,51	(-) Aquisição de Imobilizado	-308.911,06 -109.498,07
Outras Obrigações		3.197.101,01	545.985,19	(-) Aquisição de Intangível	-29.697,10 0,00
OUTROS NÃO CIRCULANTE		12.190.485,21	8.365.368,99	(+/-) Aumento ou Diminuição de Aplicações Financeiras de Longo Prazo	-49.017,70 -60.063,08
Empréstimos e Financiamentos		8.875.143,13	9.036.203,85	(+/-) Aumento ou Diminuição de Consórcios	127.653,38 3.926,10
(-)Encargos financeiros s/empr. e financiamentos		-6.068.644,27	-670.835,16	(-) Aumento ou Diminuição de Depósitos Judiciais	-2.130.620,92 -4.761.996,09
Outras Obrigações		4.383.986,35	-	(-) Venda Imobilizado	0,00 0,00
PATRIMÔNIO LÍQUIDO		58.969.537,07	44.031.539,59	FLUXO DE CAIXA DAS ATIVIDADES DE INVESTIMENTO	-2.390.593,08 -4.927.631,14
Capital Social		3.000.000,00	3.000.000,00	Fluxo de Caixa das Atividades de Financiamentos	
Reserva de Lucros		1.265.000,00	1.265.000,00	(+) Captação de empréstimos	15.575.553,87 7.802.271,00
Ajustes de Avaliação Patrimonial		4.188.066,25	4.248.602,53	(-) Pagamento de empréstimos	-16.151.209,22 -9.245.961,59
Lucros Acumulados		50.516.470,82	35.517.937,06	(-) Distribuição de Lucros	-2.652.248,80 -1.507.085,76
TOTAL PASSIVO		121.591.219,66	94.272.195,82	FLUXO DE CAIXA DAS ATIVIDADES DE FINANCIAMENTO	-4.528.770,45 -2.950.776,95
				AUMENTO (REDUÇÃO) LÍQUIDA DO SALDO DE DISPONIBILIDADES	-458.800,10 5.068.558,58
				Disponibilidades no início do período	14.688.469,07 9.619.910,49
				Disponibilidades no fim do período	14.229.668,97 14.688.469,07
				VARIAÇÃO DAS DISPONIBILIDADES NO PERÍODO	-458.800,10 5.068.558,58
DEMONSTRAÇÃO DO RESULTADO (EM R\$)		DEMONSTRAÇÃO DO RESULTADO ABRANGENTE (EM R\$)			
		31/12/2023	31/12/2022	31/12/2023	31/12/2022
RECEITA OPERACIONAL BRUTA		243.434.955,23	192.999.917,92	17.590.246,28	15.134.209,73
(-) DEDUÇÕES DA RECEITA		-17.978.372,84	-14.840.818,85	0,00	0,00
(+) RECEITA LÍQUIDA		225.456.582,39	178.159.099,07	17.590.246,28	15.134.209,73
(-) CUSTOS DAS MERCADORIAS VENDIDAS		-179.530.808,77	-139.558.130,37	0,00	0,00
(+) LUCRO BRUTO		45.925.773,62	38.600.967,70	17.590.246,28	15.134.209,73
(-) RECEITAS (DESPESAS) OPERACIONAIS		-12.212.507,50	-14.309.124,03		
Despesas com Vendas		-6.682.467,23	-5.244.635,84	DEMONSTRAÇÃO DOS LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS (EM R\$)	
Despesas Administrativas		-10.721.076,60	-9.396.023,27		
Outras receitas (despesas) operacionais, líquidas		5.191.036,33	311.535,08	31/12/2023	31/12/2022
(-) LUCRO OPERACIONAL ANTES DO RESULTADO FINANCEIRO		33.713.266,12	24.291.843,67	35.517.937,06	21.830.276,81
RESULTADO FINANCEIRO		-4.132.008,94	-3.405.268,08	17.590.246,28	15.134.209,73
Receitas financeiras		1.190.177,01	1.091.795,65	-2.652.248,80	-1.507.085,76
Despesas financeiras		-5.322.185,95	-4.497.063,73	60.536,28	60.536,28
(+) RESULTADO OPERACIONAL		29.581.257,18	20.886.575,59	0,00	0,00
(-) Imposto de Renda e Contribuição Social		-11.991.010,90	-5.752.365,86	0,00	0,00
(+) RESULTADO LÍQUIDO DO EXERCÍCIO		17.590.246,28	15.134.209,73	50.516.470,82	35.517.937,06
DEMONSTRAÇÃO DAS MUTAÇÕES DO PATRIMÔNIO LÍQUIDO (EM R\$)					
Discriminação		Capital Social	Reservas de Incentivos Fiscais	Ajustes de Avaliação Patrimonial	Lucros Acumulados Total Patrimônio Líquido
Saldos em 31 de dezembro 2021		3.000.000,00	1.265.000,00	4.309.138,81	21.830.276,81
Distribuição de Lucros		0,00	0,00	0,00	-1.507.085,76
Resultado líquido do exercício		0,00	0,00	0,00	15.134.209,73
Realização Ajuste de Avaliação Patrimonial, por depreciação		0,00	0,00	0,00	60.536,28
Saldos em 31 de dezembro 2022		3.000.000,00	1.265.000,00	4.248.602,53	35.517.937,06
Distribuição de Lucros		0,00	0,00	0,00	-2.652.248,80
Resultado líquido do exercício		0,00	0,00	0,00	17.590.246,28
Realização Ajuste de Avaliação Patrimonial, por depreciação		0,00	0,00	0,00	60.536,28
Saldos em 31 de dezembro 2023		3.000.000,00	1.265.000,00	4.188.066,25	50.516.470,82

As notas explicativas são parte integrante das demonstrações contábeis.

NOTA 01. CONTEXTO OPERACIONAL

A Ciamed – Distribuidora de Medicamentos Ltda (a “Empresa”), constituída em 14 de julho de 2003, tem sede na cidade de Encantado, Estado do Rio Grande do Sul, na Rua Severino Augusto Pretto, nº 560, Bairro Santo Antônio, tendo previstas no seu objeto social as seguintes atividades: o comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano, de cosméticos e produtos de perfumaria, de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios, de produtos de higiene pessoal, de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar, com ou sem atividade de fracionamento e acondicionamento associada, de produtos odontológicos, de próteses e artigos de ortopedia, o comércio atacadista especializado em outros produtos alimentícios; o comércio varejista de artigos médicos e ortopédicos, de cosméticos, produtos de perfumaria e de higiene pessoal, de produtos alimentícios em geral ou especializado em produtos alimentícios, de produtos farmacêuticos homeopáticos, de produtos farmacêuticos, sem manipulação de fórmulas.

Para suportar suas vendas, a Empresa possui filiais na cidade de Leme, em São Paulo, na cidade de Palhoça, em Santa Catarina, essa constituída em 14 de maio de 2019 e finalmente em Serra, no Espírito Santo, constituída em 31/10/2021.

Além disso, até meados de 2018 a Empresa possuía elevada concentração de receita decorrente de vendas internas e interestaduais de medicamentos e drogas de uso humano para órgãos da Administração Pública Direta e Indireta Federal, Estadual e Municipal e suas fundações públicas, quadro esse modificado em 2019 passando também a atender clientes do setor privado, tais como hospitais, clínicas e planos de saúde.

NOTA 02. APRESENTAÇÃO DAS DEMONSTRAÇÕES FINANCEIRAS

As demonstrações financeiras foram elaboradas e estão sendo apresentadas de acordo com as práticas contábeis adotadas no Brasil, que compreende a Resolução CFC nº 1.255/2009 que aprovou a NBC TG 100 – Contabilidade para Pequenas e Médias empresas. O resumo das principais políticas contábeis adotadas pela Empresa está detalhado na nota explicativa nº 03.

A Diretoria da Empresa aprovou estas demonstrações financeiras em 19 de fevereiro de 2024.

NOTA 03. PRINCIPAIS PRÁTICAS CONTÁBEIS

3.1. Bases de elaboração: As demonstrações financeiras foram elaboradas com base no custo histórico como base de valor. As demonstrações financeiras foram preparadas no pressuposto de continuidade operacional da Empresa. **3.2. Moeda funcional e moeda de apresentação:** As demonstrações financeiras estão apresentadas em reais, que é a moeda funcional da Empresa. **3.3. Julgamentos, estimativas e premissas contábeis significativas:** Na aplicação das políticas contábeis, a Administração deve fazer julgamentos e elaborar estimativas a respeito dos valores contábeis dos ativos e passivos para os quais não são facilmente obtidos de outras fontes. As estimativas e as respectivas premissas estão baseadas na experiência histórica e em outros fatores considerados relevantes. **3.4. As principais políticas contábeis adotadas são as seguintes:** **Caixa e equivalentes de caixa:** Compreendem os saldos de caixa, depósitos bancários à vista e aplicações de liquidez imediata, convertíveis em um montante conhecido de caixa e que estão sujeitos a um insignificante risco de mudança de valor. As aplicações financeiras são registradas pelos valores de custo acrescidos dos rendimentos auferidos até as datas dos balanços, que não excedem o seu valor de mercado ou de realização. **Contas a receber de clientes:** Apresenta os valores a receber decorrentes das vendas das mercadorias no decurso normal das atividades da empresa e são registrados pelo valor faturado incluindo os respectivos impostos. A necessidade de constituição de provisão para créditos de liquidação duvidosa é avaliada com base na experiência passada de inadimplência da empresa e da análise da situação financeira atual de cada devedor. O teste de recuperabilidade de saldo não foi realizado por não haver evidências externas e internas para aplicação do procedimento. **Estoques:** Os estoques são avaliados pelo critério de custo médio ponderado, decorrente das compras e deduzidos os impostos recuperáveis, sendo inferior ao valor líquido realizável corresponde ao preço de venda estimado dos estoques, deduzido de todos os custos estimados para conclusão e custos necessários para realizar a venda. As provisões para estoques de baixa rotatividade ou obsoletos são constituídas quando consideradas necessárias pela Administração. **Investimentos:** Apresenta a participação em cooperativa de crédito, registrada pelo custo de aquisição e avaliada pelo método do custo. **Imobilizado e depreciação:** O imobilizado está registrado ao custo de aquisição ou construção. A depreciação é calculada pelo método linear a taxas compatíveis com o prazo de vida útil dos bens. **Intangível:** É formado pelos custos de aquisição de marcas e licenças de programas de computador (“software”), estes últimos amortizados pelo método linear ao longo de sua vida útil estimada. As despesas relacionadas à manutenção de software são reconhecidas no resultado do exercício quando incorridas. A despesa de amortização dos ativos intangíveis com vida definida é reconhecida na demonstração do resultado. **Fornecedores:** São obrigações a pagar por bens que foram adquiridos de fornecedores no curso normal dos negócios, reconhecidos pelo valor da fatura e não possuindo garantia vinculada. **Empréstimos e Financiamentos:** Correspondem a empréstimos para capital de giro e financiamentos para aquisição de ativo fixo, demonstrados pelo valor de contratação, acrescidos pelos encargos pactuados. Os empréstimos são garantidos por aval do sócio administrador ou por imóveis da Empresa, já os financiamentos têm os próprios bens financiados como garantia. **Provisões para litígios e demandas tributárias, cíveis e trabalhistas:** As provisões são reconhecidas quando a Empresa possui uma obrigação presente (legal ou não formalizada) como resultado de um evento passado, é provável a saída de recursos financeiros para liquidar essa obrigação e o valor pode ser razoavelmente estimado na data das demonstrações financeiras. Nos anos de 2023 e 2022 não constitui provisões para essas contingências. **Obrigações Tributárias:** Correspondem às obrigações vincendas oriundas do decurso normal das operações da Empresa. **Tributação:** As receitas de vendas estão sujeitas aos impostos e contribuições, pelas alíquotas básicas da tabela abaixo:

	Alíquotas 2023	Alíquotas 2022
ICMS-RS	Isento ou 17,0%	Isento ou 17,0%
ICMS-SC	Isento ou 17,0%	Isento ou 17,0%
ICMS (Outras unidades da Federação)	Isento; 7% ou 12%	Isento; 7% ou 12%
ICMS DIFAL (Vendas para consumidor final não contribuinte EC 87/2015)	17% (SC, DF, ES, MT, MS, GO); 18% (demais estados); 20% (RJ; 18% + 2% ICP)	17% (SC, DF, ES, MT, MS, GO); 18% (demais estados); 20% (RJ; 18% + 2% ICP)
PIS (*)	0,00% ou 1,65%	0,00% ou 1,65%
COFINS (*)	0,00 % ou 7,60%	0,00 % ou 7,60%

(*) Em relação ao PIS e à Cofins, como a maior parte das vendas da empresa é decorrente da venda de medicamentos e drogas de uso humano, as alíquotas destas contribuições são reduzidas a zero pois a tributação ocorre nas pessoas jurídicas enquadradas na condição de industrial ou de importador, conforme arts. 1º e 2º da Lei 10.147/2000.

Os encargos são apresentados como deduções da receita bruta de vendas. Os créditos decorrentes da não cumulatividade do PIS/Cofins são contabilizados como redutor do custo dos estoques. **Provisões de Imposto de Renda Pessoa Jurídica e Contribuição Social sobre o Lucro Líquido:** Valores calculados sobre o resultado líquido ajustado por adições e exclusões prescritas ou autorizadas pela legislação tributária. O imposto de Renda é calculado à alíquota de 15% sobre o lucro tributável, acrescida do adicional de 10%, podendo ser compensados os prejuízos fiscais, caso existam. A Contribuição Social sobre o Lucro Líquido é calculada à alíquota de 9% sobre o lucro tributável, podendo ser compensados a base negativa de contribuição social, caso existam. **Capital Social:** Em 31/12/2023 o capital social totalmente subscrito e integralizado era de R\$ 3.000.000,00 (Três milhões de reais), dividido em 3.000.000 quotas no valor de R\$ 1,00 cada, em poder de pessoas físicas de nacionalidade brasileira, residentes e domiciliadas no país. **Ajustes de Avaliação Patrimonial (AAP):** A empresa reconheceu, em 2014, nesta rubrica, o efeito da avaliação relativa ao custo atribuído ao ativo imobilizado (grupos prédios, edificações e terrenos), conforme autorizavam as normas contábeis vigentes. A realização desta conta ocorre pela despesa de depreciação e baixa de bens do ativo imobilizado, ocorrendo a baixa do saldo da conta Ajustes de Avaliação Patrimonial em contrapartida à conta de Lucros Acumulados. **Auração do Resultado do Exercício:** O resultado das operações é apurado em conformidade com o regime contábil de competência. **Outras Receitas/Despesas Operacionais:** No ano de 2023 foram registradas receitas com bonificações de mercadorias, bem como perdas com clientes e medicamentos. Além disso, a empresa reconheceu valores utilizados em Declarações de Compensação oriundos de crédito decorrente de decisão transitada em julgado proferida em Mandado de Segurança nº 5006301-03.2018.4.04.7111, com base em Decisão/Despacho de tutela provisória em 02/06/2023.

NOTA 04. COBERTURA DE SEGUROS

A empresa possui cobertura de seguros contra incêndio, danos elétricos, vendaval; veículos (danos materiais, morais, acidente pessoal, colisão, incêndio, roubo, furto); seguro de vida em grupo para os funcionários; responsabilidade civil de danos morais e materiais; todos em montante considerado suficiente pela administração para cobrir eventuais sinistros.

NOTA 05. CAIXA E EQUIVALENTES DE CAIXA

Composição	31/12/2023	31/12/2022
Caixa	9.576,94	16.156,14
Bancos Conta Movimento	847.328,71	5.040.029,49
Bancos Conta Aplicação Liquidez Imediata	13.372.763,32	9.632.283,44
TOTAL	14.229.668,97	14.688.469,07

NOTA 06. CONTAS A RECEBER DE CLIENTES

A composição de contas a receber de clientes por vencimento:

Prazo	31/12/2023	%	31/12/2022	%
Vencidos a 30 dias	3.987.663,38	11,70	2.569.854,12	9,97
Vencidos a 60 dias	1.459.242,23	4,28	1.245.822,31	4,83
Vencidos a 90 dias	1.815.591,70	5,33	689.521,23	2,67
Vencidos a 180 dias	2.351.078,03	6,90	1.892.582,11	7,34
Vencidos a mais 180 dias	2.069.289,79	6,07	1.099.589,69	4,27
A vencer 120 dias	22.406.057,08	65,73	18.283.225,63	70,92
TOTAL	34.088.922,21	100	25.780.595,09	100

NOTA 07. ESTOQUES

	31/12/2023	31/12/2022
Mercadoria para revenda	18.455.320,12	15.191.186,55

O estoque de mercadorias para revenda compreende medicamentos para uso exclusivamente humano. As mercadorias para revenda estão avaliadas pelo custo médio de aquisição das compras, deduzido dos tributos recuperáveis. O custo dos estoques reconhecido como despesa não inclui nenhuma redução referente a perdas de estoques ao valor líquido realizável. A empresa não identificou indicadores que pudessem reduzir o valor de realização de seus estoques. Nenhum valor de estoques foi dado em garantia de passivos. O custo dos estoques reconhecido como despesa durante o exercício findo em 31 de dezembro de 2023, em relação às operações continuadas foi de R\$ 179.530.808,77 (R\$ 139.558.130,37 em 31 de dezembro de 2022).

A Administração espera que os estoques sejam recuperados em um período inferior a 12 meses.

NOTA 08. TRIBUTOS A RECUPERAR

Composição	31/12/2023	31/12/2022
PIS a recuperar	6.148.458,25	3.793.211,94
COFINS a recuperar	15.950.419,71	11.837.860,58
ICMS Antecipação	17.355,26	0,00
ICMS a recuperar	6.949.804,58	3.967.361,32
IRPJ a recuperar	127.321,87	127.217,62
CSLL a recuperar	20.360,23	20.360,23
Crédito Ação PIS COFINS regime monofásico 5006301032018040	716.359,78	716.748,66
PIS/Cofins (glosas RFB) (*)	4.234.650,81	0,00
Depósito Judicial DIFAL ICMS (*)	6.824.656,55	8.778.626,59
Depósito Judicial DIFAL ICMS 2023 (*)	4.084.590,96	0,00
TOTAL	45.073.978,00	29.241.386,94

AÇÃO créditos PIS e COFINS regime monofásicos (Mandado de Segurança nº 5006301-03.2018.4.04.7111): Em novembro de 2020 a Empresa obteve decisão favorável em trânsito em julgado que reconheceu o direito da Empresa em apurar créditos de PIS e COFINS no regime monofásico, nos termos do art. 17 da Lei 11.033/04. Os efeitos desta decisão estão sendo apurados pela Empresa com base em Declarações de Compensação conforme Decisão/Despacho de tutela provisória em 02/06/2023. **AÇÃO Mandado de Segurança DIFAL EC 87/2015:** A Empresa vem discutindo judicialmente a constitucionalidade do DIFAL (Diferencial de Alíquota de ICMS) nas vendas interestaduais. A Empresa deposita os valores do DIFAL em juízo caso possua mandado de segurança e recolhe os valores normalmente na ausência destes.

(*) Valores registrados no Ativo Não Circulante, em Realizável a Longo Prazo.

RENATA CASAGRANDE GALIOTTO:48 835110068

Assinado de forma digital por RENATA CASAGRANDE GALIOTTO:48835110068
Dados: 2024.02.28 16:01:06 -03'00"

Ciamed-Distribuidora de Medicamentos Ltda
Renata Casagrande Galiotto
Administradora
CPF 488.351.100-68

ANGELA MARIA STROEHER:9306 9995004

Assinado de forma digital por ANGELA MARIA STROEHER:93069995004
Dados: 2024.02.27 22:34:08 -03'00"

Angela Maria Stroeher
Contadora
CPF 930.699.950-04
CRC/RS 067841/O-0

Encantado/RS, 31 de dezembro de 2023.

DEMONSTRAÇÕES CONTÁBEIS PARA OS EXERCÍCIOS FINDOS EM 31 DE DEZEMBRO DE 2023 E DE 2022

BALANÇOS PATRIMONIAIS LEVANTADOS EM 31 DE DEZEMBRO DE 2023 E DE 2022 (R\$)

	Nota Explicativa	31/12/2023	31/12/2022
ATIVO			
ATIVO CIRCULANTE		98.191.193,91	77.189.254,10
Disponível	5	14.229.668,97	14.688.469,07
Clientes	6	34.088.922,21	25.780.595,09
Outros Créditos		1.454.912,04	1.020.958,87
Estoques	7	18.455.320,12	15.191.186,55
Tributos a recuperar	8	29.930.079,68	20.462.760,35
Despesas do Exercício Seguinte pagas antecipadamente		32.290,89	45.284,17
ATIVO NÃO CIRCULANTE		23.400.025,75	17.082.941,72
Realizável Longo Prazo		15.530.266,16	9.244.917,29
Investimentos		187.953,05	158.255,95
Imobilizado	9	5.613.081,28	5.304.170,22
Imobilizado – custo atribuído	9	4.732.892,77	4.732.892,77
(-) Depreciação Acumulada	9	-2.692.331,15	-2.392.684,22
Intangível	10	794.229,49	794.229,49
(-) Amortização Acumulada	10	-766.065,85	-758.839,78
TOTAL ATIVO		121.591.219,66	94.272.195,82
PASSIVO			
PASSIVO CIRCULANTE		50.431.197,38	41.875.287,74
Salários e Encargos Sociais		918.431,54	811.308,15
Fornecedores		36.135.201,73	30.841.500,03
Obrigações Fiscais		3.116.827,50	2.596.073,05
Empréstimos e Financiamentos		8.459.382,36	7.885.718,83
(-) Encargos financeiros s/empr. e financiamentos		-1.395.746,76	-805.297,51
Outras Obrigações		3.197.101,01	545.985,19
PASSIVO NÃO CIRCULANTE		12.190.485,21	8.365.368,49
Empréstimos e Financiamentos		8.875.143,13	9.036.203,65
(-) Encargos financeiros s/ empr. e financiamentos		-1.068.644,27	-670.835,16
Outras Obrigações		4.383.986,35	0,00
PATRIMÔNIO LÍQUIDO		58.969.537,07	44.031.539,59
Capital Social		3.000.000,00	3.000.000,00
Reserva de Lucros		1.265.000,00	1.265.000,00
Ajustes de Avaliação Patrimonial	11	4.188.066,25	4.248.602,53
Lucros Acumulados		50.516.470,82	35.517.937,06
TOTAL PASSIVO		121.591.219,66	94.272.195,82

DEMONSTRAÇÕES DO RESULTADO PARA OS EXERCÍCIOS FINDOS EM 31 DE DEZEMBRO DE 2023 E DE 2022 (EM R\$)

	31/12/2023	31/12/2022
(=) RECEITA OPERACIONAL BRUTA	243.434.955,23	192.999.917,92
(-) DEDUÇÕES DA RECEITA	-17.978.372,84	-14.840.819,85
Devoluções de venda	-2.707.989,98	-2.178.691,27
Tributos incidentes sobre as vendas	-15.270.382,86	-12.662.128,58
(=) RECEITA OPERACIONAL LÍQUIDA	225.456.582,39	178.159.098,07
(-) CUSTOS DAS MERCADORIAS VENDIDAS	-179.530.808,77	-139.558.130,37
(=) LUCRO BRUTO	45.925.773,62	38.600.967,70
(-) RECEITAS (DESPESAS) OPERACIONAIS	-12.212.507,50	-14.309.124,03
Despesas com Vendas	-6.682.467,23	-5.244.635,84
Despesas Administrativas	-10.721.076,60	-9.396.023,27
Outras receitas (despesas) operacionais, líquidas	5.191.036,33	331.535,08
(=) LUCRO OPERACIONAL ANTES DO RESULTADO FINANCEIRO	33.713.266,12	24.291.843,67
RESULTADO FINANCEIRO	-4.132.008,94	-3.405.268,08
Receitas financeiras	1.190.177,01	1.091.795,65
Despesas financeiras	-5.322.185,95	-4.497.063,73
(=) RESULTADO OPERACIONAL	29.581.257,18	20.886.575,59
(=) Tributos sobre o Lucro (Imposto de Renda e Contribuição Social)	-11.991.010,90	-5.752.365,86
(=) RESULTADO LÍQUIDO DO EXERCÍCIO	17.590.246,28	15.134.209,73

DEMONSTRAÇÕES DOS RESULTADOS ABRANGENTES PARA OS EXERCÍCIOS FINDOS EM 31 DE DEZEMBRO DE 2023 E DE 2022 (EM R\$)

	31/12/2023	31/12/2022
RESULTADO LÍQUIDO DO EXERCÍCIO	17.590.246,28	15.134.209,73
(+/-) Outros resultados abrangentes	0,00	0,00
(=) RESULTADO ABRANGENTE TOTAL	17.590.246,28	15.134.209,73

DEMONSTRAÇÕES DOS LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS PARA OS EXERCÍCIOS FINDOS EM 31 DE DEZEMBRO DE 2023 E DE 2022 (EM R\$)

	31/12/2023	31/12/2022
Saldo Anterior de Lucros Acumulados	35.517.937,06	21.830.276,81
Resultado do Exercício	17.590.246,28	15.134.209,73
Distribuição de Lucros	-2.652.248,80	-1.507.085,76
Realização Ajuste de Avaliação Patrimonial, por depreciação	60.536,28	60.536,28
Saldo final de Lucros Acumulados	50.516.470,82	35.517.937,06

DEMONSTRAÇÕES DAS MUTAÇÕES DO PATRIMÔNIO LÍQUIDO REFERENTE AOS EXERCÍCIOS FINDOS EM 31 DE DEZEMBRO DE 2023 E DE 2022 (EM R\$)

	Capital Social	Reservas de Incentivos Fiscais	Ajustes de Avaliação Patrimonial	Lucros Acumulados	Total Patrimônio Líquido
Saldos em 31 de dezembro 2021	3.000.000,00	1.265.000,00	4.309.138,81	21.830.276,81	30.404.415,62
Distribuição de Lucros	0,00	0,00	0,00	-1.507.085,76	-1.507.085,76
Resultado líquido do exercício	0,00	0,00	0,00	15.134.209,73	15.134.209,73
Realização Ajuste de Avaliação Patrimonial, por depreciação	0,00	0,00	-60.536,28	60.536,28	0,00
Saldos em 31 de dezembro 2022	3.000.000,00	1.265.000,00	4.248.602,53	35.517.937,06	44.031.539,59
Distribuição de Lucros	0,00	0,00	0,00	-2.652.248,80	-2.652.248,80
Resultado líquido do exercício	0,00	0,00	0,00	17.590.246,28	17.590.246,28
Realização Ajuste de Avaliação Patrimonial, por depreciação	0,00	0,00	-60.536,28	60.536,28	0,00
Saldos em 31 de dezembro 2023	3.000.000,00	1.265.000,00	4.188.066,25	50.516.470,82	58.969.537,07

DEMONSTRAÇÕES DOS FLUXOS DE CAIXA – MÉTODO INDIRETO - PARA OS EXERCÍCIOS FINDOS EM 31 DE DEZEMBRO DE 2023 E DE 2022 (EM R\$)

	31/12/2023	31/12/2022
Fluxo de Caixa das Atividades Operacionais		
Resultado Líquido	17.590.246,28	15.134.209,73
Ajustes que não representam Entrada ou Saída de Caixa	0,00	0,00
(+) Depreciação e Amortização	306.873,00	323.171,71
(-) Juros Empréstimo Mútuo	0,00	0,00
(-) Distribuição de Sobras	0,00	-34.140,09
(+) Juros sobre o capital próprio	2.595.461,21	134.575,45
 (Aumento) ou Redução nos Ativos		
(+/-) Aumento ou Diminuição do Contas a Receber	-8.308.327,12	-6.167.403,46
(+/-) Aumento ou Diminuição de Impostos a Recuperar	-13.701.970,14	-8.198.125,98
(+/-) Aumento ou Diminuição de Estoques	-3.264.133,57	-770.271,41
(+/-) Aumento ou Diminuição de Adiantamentos	-432.666,31	-1.975,29
(+/-) Aumento ou Diminuição de Despesas do Exercício Seguinte pagas antecipadamente	12.993,28	12.637,93
 Aumento ou (Redução) nos Passivos		
(+/-) Aumento ou Diminuição de Salários e Encargos Sociais	107.123,39	114.387,31
(+/-) Aumento ou Diminuição de Fornecedores	5.293.701,70	10.362.042,44
(+/-) Aumento ou Diminuição de Obrigações fiscais	4.904.740,80	1.850.155,04
(+/-) Aumento ou Diminuição de outras contas a pagar	39.617,23	153.125,56
(+/-) Aumento ou Diminuição de Adiantamento de clientes	16.037,38	34.577,13
FLUXO DE CAIXA DAS ATIVIDADES OPERACIONAIS	5.159.697,13	12.946.966,07
 Fluxo de Caixa das Atividades de Investimentos		
(-) Aquisição de Imobilizado	-308.918,18	-109.498,07
(-) Aquisição de Investimentos	-29.697,10	0,00
(+/-) Aumento ou Diminuição de Aplicações Financeiras de Longo Prazo	-49.017,38	-60.063,08
(+/-) Aumento ou Diminuição de Consórcios	127.653,38	3.926,10
(+/-) Aumento ou Diminuição de Depósitos Judiciais	-2.130.620,92	-4.761.996,09
FLUXO DE CAIXA DAS ATIVIDADES DE INVESTIMENTO	2.390.593,08	-4.927.631,14
 Fluxo de Caixa das Atividades de Financiamentos		
(+) Captação de empréstimos	15.575.553,87	7.802.271,00
(-) Pagamento de empréstimos	-16.151.209,22	-9.245.961,59
(-) Distribuição de Lucros	-2.652.248,80	-1.507.085,76
FLUXO DE CAIXA DAS ATIVIDADES DE FINANCIAMENTO	-3.227.904,15	-2.950.776,35
 AUMENTO (REDUÇÃO) LÍQUIDA DO SALDO DE DISPONIBILIDADES	-458.800,10	5.068.558,58
 Disponibilidades no início do período	14.688.469,07	9.619.910,49
Disponibilidades no fim do período	14.229.668,97	14.688.469,07
 VARIAÇÃO DAS DISPONIBILIDADES NO PERÍODO	-458.800,10	5.068.558,58

As notas explicativas são parte integrante das demonstrações contábeis.

NOTAS EXPLICATIVAS ÀS DEMONSTRAÇÕES CONTÁBEIS EM 31 DE DEZEMBRO DE 2023 E 31 DE DEZEMBRO DE 2022

NOTA 01. CONTEXTO OPERACIONAL

A Ciamed – Distribuidora de Medicamentos Ltda (a “Empresa”), constituída em 14 de julho de 2003, tem sede na cidade de Encantado, Estado do Rio Grande do Sul, na Rua Severino Augusto Pretto, nº 560, Bairro Santo Antônio, tendo previstas no seu objeto social as seguintes atividades: o comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano, de cosméticos e produtos de perfumaria, de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios, de produtos de higiene pessoal, de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar, com ou sem atividade de fracionamento e acondicionamento associada, de produtos odontológicos, de próteses e artigos de ortopedia, o comércio atacadista especializado em outros produtos alimentícios; o comércio varejista de artigos médicos e ortopédicos, de cosméticos, produtos de perfumaria e de higiene pessoal, de produtos alimentícios em geral ou especializado em produtos alimentícios, de produtos farmacêuticos homeopáticos, de produtos farmacêuticos, sem manipulação de fórmulas.

Para suportar suas vendas, a Empresa possuiu filiais na cidade de Leme, em São Paulo, na cidade de Palhoça, em Santa Catarina, essa constituída em 14 de maio de 2019 e finalmente em Serra, no Espírito Santo, constituída em 31/10/2021.

Além disso, até meados de 2018 a Empresa possuía elevada concentração de receita decorrente de vendas internas e interestaduais de medicamentos e drogas de uso humano para órgãos da Administração Pública Direta e Indireta Federal, Estadual e Municipal e suas fundações públicas, quadro esse modificado em 2019 passando também a atender clientes do setor privado, tais como hospitais, clínicas e planos de saúde.

NOTA 02. APRESENTAÇÃO DAS DEMONSTRAÇÕES FINANCEIRAS

As demonstrações financeiras foram elaboradas e estão sendo apresentadas de acordo com as práticas contábeis adotadas no Brasil, que compreende a Resolução CFC nº 1.255/2009 que aprovou a NBC TG 1000 – Contabilidade para Pequenas e Médias empresas.

O resumo das principais políticas contábeis adotadas pela Empresa está detalhado na nota explicativa nº 03.

A Diretoria da Empresa aprovou estas demonstrações financeiras em 19 de fevereiro de 2024.

NOTA 03. PRINCIPAIS PRÁTICAS CONTÁBEIS

3.1. Bases de elaboração: As demonstrações financeiras foram elaboradas com base no custo histórico como base de valor. As demonstrações financeiras foram preparadas no pressuposto de continuidade operacional da Empresa.

3.2. Moeda funcional e moeda de apresentação: As demonstrações financeiras estão apresentadas em reais, que é a moeda funcional da Empresa.

3.3. Julgamentos, estimativas e premissas contábeis significativas: Na aplicação das políticas contábeis, a Administração deve fazer julgamentos e elaborar estimativas a respeito dos valores contábeis dos ativos e passivos para os quais não são facilmente obtidos de outras fontes. As estimativas e as respectivas premissas estão baseadas na experiência histórica e em outros fatores considerados relevantes.

3.4. As principais políticas contábeis adotadas são as seguintes:

Caixa e equivalentes de caixa: Compreendem os saldos de caixa, depósitos bancários à vista e aplicações de liquidez imediata, conversíveis em um montante conhecido de caixa e que estão sujeitos a um insignificante risco de mudança de valor. As aplicações financeiras são registradas pelos valores de custo acrescidos dos rendimentos auferidos até as datas dos balanços, que não excedem o seu valor de mercado ou de realização.

Contas a receber de clientes: Apresenta os valores a receber decorrentes das vendas das mercadorias no decurso normal das atividades da empresa e são registrados pelo valor faturado incluindo os respectivos impostos. A necessidade de constituição de provisão para créditos de liquidação duvidosa é avaliada com base na experiência passada de inadimplência da empresa e da análise da situação financeira atual de cada devedor. O teste de recuperabilidade de saldo não foi realizado por não haver evidências externas e internas para aplicação do procedimento.

Estoques: Os estoques são avaliados pelo critério de custo médio ponderado, decorrente das compras e deduzidos os impostos recuperáveis, sendo inferior ao valor líquido realizável corresponde ao preço de venda estimado dos estoques, deduzido de todos os custos estimados para conclusão e custos necessários para realizar a venda. As provisões

para estoques de baixa rotatividade ou obsoletos são constituídas quando consideradas necessárias pela Administração.

Investimentos: Apresenta a participação em cooperativa de crédito, registrada pelo custo de aquisição e avaliada pelo método do custo.

Imobilizado e depreciação: O imobilizado está registrado ao custo de aquisição ou construção. A depreciação é calculada pelo método linear a taxas compatíveis com o prazo de vida útil dos bens.

Intangível: É formado pelos custos de aquisição de marcas e licenças de programas de computador ("software"), estes últimos amortizados pelo método linear ao longo de sua vida útil estimada. As despesas relacionadas à manutenção de software são reconhecidas no resultado do exercício quando incorridas. A despesa de amortização dos ativos intangíveis com vida definida é reconhecida na demonstração do resultado.

Fornecedores: São obrigações a pagar por bens que foram adquiridos de fornecedores no curso normal dos negócios, reconhecidos pelo valor da fatura e não possuindo garantia vinculada.

Empréstimos e Financiamentos: Correspondem a empréstimos para capital de giro e financiamentos para aquisição de ativo fixo, demonstrados pelo valor de contratação, acrescidos pelos encargos pactuados. Os empréstimos são garantidos por aval do sócio administrador ou por imóveis da Empresa, já os financiamentos têm os próprios bens financiados como garantia.

Provisões para litígios e demandas tributárias, cíveis e trabalhistas: As provisões são reconhecidas quando a Empresa possui uma obrigação presente (legal ou não formalizada) como resultado de um evento passado, é provável a saída de recursos financeiros para liquidar essa obrigação e o valor pode ser razoavelmente estimado na data das demonstrações financeiras. Nos anos de 2023 e 2022 não constituiu provisões para essas contingências.

Obrigações Tributárias: Correspondem às obrigações vincendas oriundas do decurso normal das operações da Empresa.

Tributação: As receitas de vendas estão sujeitas aos impostos e contribuições, pelas alíquotas básicas da tabela abaixo:

	Alíquotas 2023		Alíquotas 2022
ICMS RS	Isento ou 17,0%		Isento ou 17,0%
ICMS SC	Isento ou 17,0%		Isento ou 17,0%
ICMS (Outras unidades da Federação)	Isento; 7%; ou 12%		Isento; 7%; ou 12%
ICMS DIFAL (Vendas para consumidor final não contribuinte EC 87/2015)	17% (SC, DF, ES, MT, MS, GO); 18% (demais estados); 20% (RJ: 18% + 2% FCP)	17% (SC, DF, ES, MT, MS, GO); 18% (demais estados); 20% (RJ: 18% + 2% FCP)	
PIS (*)	0,00% ou 1,65%		0,00% ou 1,65%
COFINS (*)	0,00 % ou 7,60%		0,00 % ou 7,60%

(*) Em relação ao PIS e à Cofins, como a maior parte das vendas da empresa é decorrente da revenda de medicamentos e drogas de uso humano, as alíquotas destas contribuições são reduzidas a zero pois a tributação ocorre nas pessoas jurídicas enquadradas na condição de industrial ou de importador, conforme arts. 1º e 2º da Lei 10.147/2000.

Os encargos são apresentados como deduções da receita bruta de vendas. Os créditos decorrentes da não cumulatividade do PIS/Cofins são contabilizados como redutor do custo dos estoques.

Provisões de Imposto de Renda Pessoa Jurídica e Contribuição Social sobre o Lucro Líquido: Valores calculados sobre o resultado líquido ajustado por adições e exclusões prescritas ou autorizadas pela legislação tributária. O Imposto de Renda é calculado à alíquota de 15% sobre o lucro tributável, acrescida do adicional de 10%, podendo ser compensados os prejuízos fiscais, caso existam. A Contribuição Social sobre o Lucro Líquido é calculada à alíquota de 9% sobre o lucro tributável, podendo ser compensados a base negativa de contribuição social, caso existam.

Capital Social: Em 31/12/2023 o capital social totalmente subscrito e integralizado era de R\$ 3.000.000,00 (Três milhões de reais), dividido em 3.000.000 quotas no valor de R\$ 1,00 cada, em poder de pessoas físicas de nacionalidade brasileira, residentes e domiciliadas no país.

Ajustes de Avaliação Patrimonial (AAP): A empresa reconheceu, em 2014, nesta rubrica, o efeito da avaliação relativa ao custo atribuído ao ativo imobilizado (grupos prédios, edificações e terrenos), conforme autorizavam as normas contábeis vigentes. A realização desta conta ocorre pela despesa de depreciação e baixa de bens do ativo imobilizado, ocorrendo a baixa do saldo da conta Ajustes de Avaliação Patrimonial em contrapartida à conta de Lucros Acumulados.

Apuração do Resultado do Exercício: O resultado das operações é apurado em conformidade com o regime contábil de competência.

Outras Receitas/Despesas Operacionais: No ano de 2023 foram registradas receitas com bonificações de mercadorias, bem como perdas com clientes e medicamentos. Além disso, a empresa reconheceu valores utilizados em Declarações de Compensação oriundos de crédito decorrente de decisão transitada em julgado proferida em Mandado de Segurança nº 5006301-03.2018.4.04.7111, com base em Decisão/Despacho de tutela provisória em 02/06/2023.

NOTA 04. COBERTURA DE SEGUROS

A empresa possuiu cobertura de seguros contra incêndio, danos elétricos, vendaval; veículos (danos materiais, morais, acidente pessoal, colisão, incêndio, roubo, furto); seguro de vida em grupo para os funcionários; responsabilidade civil de danos morais e materiais; todos em montante considerado suficiente pela administração para cobrir eventuais sinistros.

NOTA 05. CAIXA E EQUIVALENTES DE CAIXA

Composição	31/12/2023	31/12/2022
Caixa	9.576,94	16.156,14
Bancos Conta Movimento	847.328,71	5.040.029,49
Bancos Conta Aplicação Liquidez Imediata	13.372.763,32	9.632.283,44
TOTAL	14.229.668,97	14.688.469,07

NOTA 06. CONTAS A RECEBER DE CLIENTES

A composição de contas a receber de clientes por vencimento:

Prazo	31/12/2023	%	31/12/2022	%
Vencidos a 30 dias	3.987.663,38	11,70	2.569.854,12	9,97
Vencidos a 60 dias	1.459.242,23	4,28	1.245.822,31	4,83
Vencidos a 90 dias	1.815.591,70	5,33	689.521,23	2,67
Vencidos a 180 dias	2.351.078,03	6,90	1.892.582,11	7,34
Vencidos a mais 180 dias	2.069.289,79	6,07	1.099.589,69	4,27
A vencer 120 dias	22.406.057,08	65,73	18.283.225,63	70,92
TOTAL	34.088.922,21	100	25.780.595,09	100

NOTA 07. ESTOQUES

	31/12/2023	31/12/2022
Mercadoria para revenda	18.455.320,12	15.191.186,55

O estoque de mercadorias para revenda compreende medicamentos para uso exclusivamente humano. As mercadorias para revenda estão avaliadas pelo custo médio de aquisição das compras, deduzido dos tributos recuperáveis. O custo dos estoques reconhecido como despesa não inclui nenhuma redução referente a perdas de estoques ao valor líquido realizável. A empresa não identificou indicadores que pudessem reduzir o valor de realização de seus estoques. Nenhum valor de estoques foi dado em garantia de passivos. O custo dos estoques reconhecido como despesa durante o exercício findo em 31 de dezembro de 2023, em relação às operações continuadas foi de R\$ 179.530.808,77 (R\$ 139.558.130,37 em 31 de dezembro de 2022).

A Administração espera que os estoques sejam recuperados em um período inferior a 12 meses.

NOTA 08. TRIBUTOS A RECUPERAR

Composição	31/12/2023	31/12/2022
PIS a recuperar	6.148.458,25	3.793.211,94
COFINS a recuperar	15.950.419,71	11.837.860,58
ICMS Antecipação	17.355,26	0,00
ICMS a recuperar	6.949.804,58	3.967.361,32
IRPJ a recuperar	127.321,87	127.217,62
CSLL a recuperar	20.360,23	20.360,23
Crédito Ação PIS COFINS regime monofásico 5006301032018404	716.359,78	716.748,66
PIS/Cofins (glosas RFB) (*)	4.234.650,81	0,00
Depósito Judicial Difal ICMS (*)	6.824.656,55	8.778.626,59
Depósito Judicial Difal ICMS 2023 (*)	4.084.590,96	0,00
TOTAL	45.073.978,00	29.241.386,94

ACÃO créditos PIS e COFINS regime monofásicos (Mandado de Segurança nº 5006301-03.2018.4.04.7111): Em novembro de 2020 a Empresa obteve decisão favorável em trânsito em julgado que reconheceu o direito da Empresa em apurar créditos de PIS e COFINS no regime monofásico, nos termos do art. 17 da Lei 11.033/04. Os efeitos desta decisão estão sendo apurados pela Empresa com base em Declarações de Compensação conforme Decisão/Despacho de tutela provisória em 02/06/2023.

ACÃO Mandado de Segurança Difal EC 87/2015: A Empresa vem discutindo judicialmente a constitucionalidade do DIFAL (Diferencial de Alíquota de ICMS) nas vendas interestaduais. A Empresa deposita os valores do DIFAL em juízo caso possua mandado de segurança e recolhe os valores normalmente na ausência destes.

(*) Valores registrados no Ativo Não Circulante, em Realizável a Longo Prazo

NOTA 09. IMOBILIZADO

IMOBILIZADO	TAXA ANUAL DEPRECIAÇÃO	SALDO EM 31/12/2022	AQUISIÇÕES	BAIXAS/ ALIENAÇÕES	DEPRECIAÇÕES	CUSTO AQUISIÇÃO	CUSTO ATRIBUIDO	DEPRECIAÇÃO ACUMULADA	SALDO EM 31/12/2023
Imóveis – Prédios e Edificações	1,87 a 2,00	4.537.547,28	0,00	0,00	101.806,08	0,00	5.351.994,01	916.252,81	4.435.741,20
Imóveis – Terrenos	-	2.271.267,99	0,00	0,00	0,00	0,00	2.271.267,99	0,00	2.271.267,99
Móveis e Utensílios	10	111.717,57	58.473,54	0,00	19.358,67	0,00	556.879,96	406.047,52	150.832,44
Máquinas e Equipamentos	10	246.636,51	83.150,99	0,00	44.818,31	0,00	618.639,12	333.669,93	284.969,19
Veículos	20	40.413,16	0,00	0,00	11.960,04	0,00	141.445,00	112.991,88	28.453,12
Instalações	10	72.014,26	77.259,32	0,00	25.055,81	0,00	353.491,15	229.273,38	124.217,77
Equipamentos Informática	20	177.157,73	37.220,89	0,00	62.187,98	0,00	696.953,45	544.762,81	152.190,64
Sistema de Telefonia	10	14.931,63	0,00	0,00	2.668,00	0,00	29.524,50	17.260,87	12.263,63
Sistema de Energia	10	172.692,64	52.806,32	0,00	31.792,04	0,00	325.778,87	132.071,95	193.706,92
TOTAL		7.644.378,77	308.911,06	0,00	299.646,93	0,00	10.345.974,05	2.692.331,15	7.653.642,90

NOTA 10. INTANGÍVEL

INTANGÍVEL	TAXA ANUAL AMORTIZAÇÃO	SALDO EM 31/12/2022	AQUISIÇÕES	BAIXAS/ ALIENAÇÕES	AMORTIZAÇÕES	CUSTO AQUISIÇÃO	AMORTIZAÇÃO ACUMULADA	SALDO EM 31/12/2023
Marcas e Patentes	0	5.655,00	0,00	0,00	0,00	5.655,00	0,00	5.655,00
Software	20	29.734,71	0,00	0,00	7.226,07	788.574,49	766.065,85	22.508,64
TOTAL		35.389,71	0,00	0,00	7.226,07	794.229,49	766.065,85	28.163,64

NOTA 11. AJUSTES DE AVALIAÇÃO PATRIMONIAL (AAP)

	AAP TERRENOS	AAP PRÉDIOS E EDIFICAÇÕES	TOTAL
Saldo 31 de dezembro de 2021	1.592.833,47	2.716.305,34	4.309.138,81
Realização Ajustes de Avaliação Patrimonial, por depreciação	0,00	-60.536,28	-60.536,28
Saldo 31 de dezembro de 2022	1.592.833,47	2.655.769,06	4.248.602,53
Realização Ajustes de Avaliação Patrimonial, por depreciação	0,00	-60.536,28	-60.536,28
Saldo 31 de dezembro de 2023	1.592.833,47	2.595.232,78	4.188.066,25

RENATA CASAGRANDE
GALOTTO:48835110068
68
Assinado de forma digital por RENATA CASAGRANDE GALOTTO:48835110068
Dados: 2024.02.28 16:00:20 -03'00'
Ciamed-Distribuidora de Medicamentos Ltda
Renata Casagrande Galotto
Administradora
CPF 488.351.100-68

ANGELA MARIA STROEHER:93069995004
95004
Assinado de forma digital por ANGELA MARIA STROEHER:93069995004
Dados: 2024.02.27 22:34:32 -03'00'
Angela Maria Stroeher
Contadora
CPF 930.699.950-04
CRC/RS 067841/O-0

Encantado/RS, 31 de dezembro de 2023.

CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
Rua Severino Augusto Pretto, nº 560, Bairro Santo Antônio,
Encantado/RS CNPJ nº 05.782.733/0001-49

**ÍNDICES ECONÔMICOS - FINANCEIROS REFERENTE
BALANÇO ENCERRADO EM 31/12/2023**

ÍNDICE DE LIQUIDEZ CORRENTE

LC = AC/PC

$$LC = \frac{98.191.193,91}{50.431.197,38} = 1,95$$

ÍNDICE DE LIQUIDEZ GERAL

LG = (AC + RLP) / (PC + PNC)

$$LG = \frac{98.191.193,91 + 15.530.266,16}{50.431.197,38 + 12.190.485,21} = 1,82$$

ÍNDICE DE LIQUIDEZ INSTANTÂNEO

LI = AD/PC

$$LI = \frac{14.229.668,97}{50.431.197,38} = 0,28$$

ÍNDICE DE GERÊNCIA DE CAPITALS DE TERCEIROS

GCT = PL/PC + PNC

$$GCT = \frac{58.969.537,07}{50.431.197,38 + 12.190.485,21} = 0,94$$

ÍNDICE DE GRAU DE ENDIVIDAMENTO

GI = PC + PNC / AT

$$GI = \frac{50.431.197,38 + 12.190.485,21}{121.591.219,66} = 0,52$$

SOLVENCIA GERAL

SG = A REAL / PC + PNC

$$SG = \frac{121.591.219,66 - 32.290,89}{50.431.197,38 + 12.190.485,21} = 1,94$$

ÍNDICE DE QUOCIENTE DE COBERTURA TOTAL

QCT = AT/PT-PL

$$QCT = \frac{121.591.219,66}{121.591.219,66 - 58.969.537,07} = 1,94$$

RENATA
CASAGRANDE
GALOTTO:4883
5110068

RENATA CASAGRANDE GALOTTO
CPF: 488.351.100-68
Administradora

Assinado de forma
digital por RENATA
CASAGRANDE
GALOTTO:48835110068
Dados: 2024.02.28
16:00:49 -03'00'

Encantado/RS, 31 de Dezembro de 2023.

ANGELA MARIA
STROEHER:93069995004

ANGELA MARIA STROEHER
CPF: 930.699.950-04
Contadora CRC/RS 067841/O-0

Assinado de forma digital por
ANGELA MARIA
STROEHER:93069995004
Dados: 2024.02.27 14:33:04 -03'00'

Cuidar das pessoas pode mudar o mundo

CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA | (51) 3751-9300 | www.ciamed.com.br

MATRIZ: Rua Severino Augusto Pretto, nº 560 - Bairro Santo Antônio - Encantado/RS - CEP: 95.960-000

FILIAL SC: Rua dos Cisnes, nº 235 - Bairro Pedra Branca - Palhoça/SC - CEP: 88.137-300

FILIAL SP: Rua Antônio Dellai, nº 670 - Bairro Vila Santucci - Leme/SP - CEP: 13.614-165

FILIAL ES: Rua Samuel Meira Brasil, nº394, sala 33, Bairro Taquara II - Serra/ES - CEP: 29.167-650





ESTADO DE SANTA CATARINA
FUNDO MUNICIPAL DE SAÚDE DE PALHOÇA
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
Av. Atilio Pagani, 855, 3º andar, Centro Comercial Pagani, Bairro Pagani - Palhoça/SC. –
CEP: 88 132-149 - CNPJ: 12.092.636/0001-90

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

O Fundo Municipal de Saúde de Palhoça, pessoa jurídica de direito público interno, com sede na Av. Atilio Pagani, 855, Centro Comercial Pagani (Prédio do Banco do Brasil), 3º andar - Parque Residencial Pagani – Palhoça/SC, inscrito no CNPJ sob o nº. 12.092.636/0001-90, atesta para os devidos fins a comprovação de capacidade técnica, que a empresa CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA, com sede na Rua dos Cisnes, nº 235, bairro Pedra Branca, Palhoça/SC, inscrita no CNPJ sob o nº 05.782.733/0003-00, forneceu os produtos conforme especificado abaixo:

NOTAS FISCAIS: 14968, 14971, 15326 e 15568.

ORDEM DE COMPRA: 718/2022

PRODUTOS: Fralda Geriátrica tamanho G e Fralda Geriátrica Extra grande “GG”.

MARCA: Longevita

QUANTIDADE: 6800 unidades tamanho G e 21000 unidades tamanho GG.

NOTAS FISCAIS: 15954 e 15973.

ORDEM DE COMPRA: 964/2022

PRODUTO: Fralda Geriátrica tamanho P.

MARCA: Longevita

QUANTIDADE: 5000 unidades.

NOTA FISCAL: 16233.

ORDEM DE COMPRA: 999/2022

PRODUTOS: Fralda Geriátrica tamanho M, G e Extra grande “GG”.

MARCA: Longevita

QUANTIDADE: 2295 unidades tamanho M, 5800 unidades tamanho G e 4333 unidades tamanho Extra grande “GG”.

NOTA FISCAL: 16232 e 16235.

ORDEM DE COMPRA: 1003/2022 e 1005/2022

PRODUTO: Fralda Geriátrica tamanho M.

MARCA: Longevita

QUANTIDADE: 4005 unidades.

Av. Hilza Terezinha Pagani, nº 280, Passa Vinte - Palhoça/SC CEP 88132-900
E-mail: pmp@palhoca.sc.gov.br Tel/Fax: 48 3220-0300

Assinado por 1 pessoa: SANDRA RIBEIRO DE ABREU
Para verificar a validade das assinaturas, acesse <https://palhoca.1doc.com.br/verificacao/1F8B-0788-1D13-8971>



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 07/01/2026 16:17:17 que o documento de hash (SHA-256)
5196db352f6ab9581432251a4404a3e964b9aa9e992dbd3736cf3c5d1d755f45 foi validado em 07/01/2026 16:14:32 através da transação blockchain
0x1331ecae3dde436f76dbba16129b455d0c9bb826ad193724b10837971f7b26e9 e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 302389)



NOTA FISCAL: 16237.

ORDEM DE COMPRA: 1000/2022

PRODUTO: Fralda Geriátrica tamanho G e Extra grande "GG".

MARCA: Longevita

QUANTIDADE: 8600 unidades tamanho G e 2667 unidades tamanho GG.

Atestamos ainda, que não existe em nossos registros até a presente data, fato que desabone a sua conduta e responsabilidade com as obrigações assumidas com este Município.

Palhoça, 06 de setembro de 2022.

Sandra Ribeiro de Abreu
Secretária Municipal de Saúde

Av. Hilza Terezinha Pagani, nº 280, Passa Vinte - Palhoça/SC CEP 88132-900
E-mail: pmp@palhoca.sc.gov.br Tel/Fax: 48 3220-0300

Assinado por 1 pessoa: SANDRA RIBEIRO DE ABREU
Para verificar a validade das assinaturas, acesse <https://palhoca.1doc.com.br/verificacao/1F8B-0788-1D13-8971> e informe o código 1F8B-0788-1D13-8971



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 07/01/2026 16:17:17 que o documento de hash (SHA-256)

5196db352f6ab9581432251a4404a3e964b9aa9e992dbd3736cf3c5d1d755f45 foi validado em 07/01/2026 16:14:32 através da transação blockchain

0x1331ecae3dde436f76dbba16129b455d0c9bb826ad193724b10837971f7b26e9 e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 302389)





VERIFICAÇÃO DAS ASSINATURAS



Código para verificação: 1F8B-0788-1D13-8971

Este documento foi assinado digitalmente pelos seguintes signatários nas datas indicadas:



SANDRA RIBEIRO DE ABREU (CPF 579.319.259-04) em 06/09/2022 15:44:23 (GMT-03:00)

Papel: Assinante

Emitido por: Sub-Autoridade Certificadora 1Doc (Assinatura 1Doc)

Para verificar a validade das assinaturas, acesse a Central de Verificação por meio do link:

<https://palhoca.1doc.com.br/verificacao/1F8B-0788-1D13-8971>

Prova de Autenticidade válida até 07/04/2026



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 07/01/2026 16:17:17 que o documento de hash (SHA-256)

5196db352f6ab9581432251a4404a3e964b9aa9e992dbd3736cf3c5d1d755f45 foi validado em 07/01/2026 16:14:32 através da transação blockchain

0x1331ecae3dde436f76dbba16129b455d0c9bb826ad193724b10837971f7b26e9 e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 302389)



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 07/04/2026

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 **5196db352f6ab9581432251a4404a3e964b9aa9e992dbd3736cf3c5d1d755f45** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes¹ através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **302389** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado "**PA**", cujo assunto é descrito como "**PA**", faz prova de que em **07/01/2026 16:14:43**, o responsável **Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda (05.782.733/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **07/01/2026 16:17:18** 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 **0x1331ecae3dde436f76dbba16129b455d0c9bb826ad193724b10837971f7b26e9**. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em <https://blockscout.com/etc/mainnet/>

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



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





**Consórcio
Paraná Saúde®**

Atestado de Capacidade Técnica

O Consórcio Intergestores Paraná Saúde, inscrito no CNPJ sob o nº 03.272.203/0001-28, atesta para os devidos fins que a empresa Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda, inscrita no CNPJ sob nº 05.782.733/0001-49, forneceu satisfatoriamente os seus produtos, nada havendo que a desabone.

Segue lista de medicamentos fornecidos, referentes a empenhos de 2021, com entregas finalizadas.

Medicamento	Marca	Quantitativo
Salbutamol (Sulfato) 100 mcg/dose aerossol oral, frasco 200 doses	Aerolin	162.423 frascos
Valproato de sódio 288 mg (equivalente a 250 mg de ácido valpróico) cápsula	Depakene	9.947.550 cápsulas
Valproato de sódio 576 mg (equivalente a 500 mg de ácido valpróico) comprimido	Depakene	7.027.750 comprimidos

Por ser verdade firmamos o presente.

Curitiba, 04 de março de 2022.

Julio Cezar Woehl
Pregoeiro/Farmacêutico CRF-PR 12.696
RG: 3.168.129 SSP SC
CPF: 003.410.989-73



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 07/04/2026

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 **8727c2f008a8e5cd4acad97e245e82c14623ef9ecb6e09360e2930e90c01dddf** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes¹ através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **302390** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"T"**, cujo assunto é descrito como **"T"**, faz prova de que em **07/01/2026 16:19:12**, o responsável **Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda (05.782.733/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **07/01/2026 16:20:29** 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 **0xfe4726d9661a4ab8c7a88cd9d41b5606021c3bccd97f57f893342d39457965aa**. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em <https://blockscout.com/etc/mainnet/>

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



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





**PREFEITURA DE
SÃO PAULO**

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

Divisão Técnica de Licitações, Compras e Serviços

Rua Dr. Siqueira Campos, 172, 5.º andar - Bairro Liberdade - São Paulo/SP - CEP 01509-020

Telefone: (11) 5461-8904

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA					
PROCESSO ATESTADO	6018.2025/0087748-7				
EMPRESA	CIAMED DISTRIBUIDORA MEDICAMCENTOS LTDA				
CNPJ	05.782.733/0002-20				
ENDEREÇO	RUA ANTONIO DELLAI, 670 - VILA SANTUCCI - CEP: 13614-165 - LEME/SP				
TELEFONE	(51) 3751 9362				
E-MAIL	zilda@ciamedrs.com.br				
RESPONSÁVEL PELA SOLICITAÇÃO	ZILDA VEDOVOTO				
Em atendimento ao <u>Inciso II do Art. 67 da Lei Federal Nº 14.133/2021</u> , ATESTAMOS , para os devidos fins, que a empresa supracitada, nos forneceu os produtos abaixo discriminados, cumprindo INTEGRALMENTE as condições gerais estabelecidas em nossos pedidos de compra, no que diz respeito a qualidade, não constando nada em nossos arquivos que a desabone até a presente data.					
Nº do Processo SEI (PROCESSO DE COMPRA)	DESCRIPTIVO	EMPENHO	QUANTIDADE	UNID	NOTA FISCAL
6018.2025/0001824-7	LEVODOPA 100MG+BENSERAZIDA 25 MG PROL HBS X 30 CAP; FRASCO DE VIDRO AMBAR COM 30 CAPSULAS GEL DURA LIBERACAO	2025NE19135	300.000	CAP	1038

	PROLONGADA				
6018.2025/0023869-7	LEVODOPA 100MG + BENSERAZIDA 25 MG BD X 30 CPR; FRASCO DE VIDRO AMBAR COM 30 COMPRIMIDOS SIMPLES (BIRRANHURADO)	2025NE57206	672.000	CAP	2150
6018.2025/0005536-3	LEVODOPA 200MG + BENSERAZIDA 50MG X 30 CPR;FRASCO DE VIDRO AMBAR 30 COMPRIMIDOS SIMPLES;	2025NE16920	1.200.000	CAP	1037
6018.2025/0029707-3	VARFARINA SODICA 2,5 MG X 60 CPR; CAIXA COM 60 COMPRIMIDOS SULCADOS; MAREVAN	2025NE52135	75.000	CAP	1091
6018.2025/0003145-6	ACICLOVER 400 MG X 30 CPR; CAIXA COM 30 COMPRIMIDOS SIMPLES	2025NE10427	30.000	CAP	971
6018.2025/0044621-4	LEVODOPA 100 MG + BENSERAZIDA 25MG BD X 30 CPR;FRASCO DE VIDRO AMBAR COM 30 COMPRIMIDOS SIMPLES (BIRRANHURADO)	2025NE066224	900.000	CAP	2403
6018.2025/0003964-3	SULFATO FERROSO 125 MG/ML 30 ML X 100 FR;CAIXA COM 100 FRASCOS COM 30ML;SULFERMAX	2025NE019896	50.000	CAP	1114
		TOTAL	3.227.000		

**Alzenira Pereira Da Silva Assis****Assessor(a)**

Em 05/08/2025, às 17:06.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <http://processos.prefeitura.sp.gov.br>, informando o código verificador **130576991** e o código CRC **C6218BCB**.

Referência: Processo nº 6018.2025/0087748-7

SEI nº 130576991

Montenegro, 05 de Abril de 2021.

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atestamos que a empresa Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda, situada à Rua Severino Augusto Pretto, nº 560, Bairro Santo Antônio, Encantado/RS, inscrita no CNPJ sob o nº 05.782.733/0001-49, **FORNECE** para o **CONSÓRCIO INTERM. DO VALE DO RIO CAI - CIS/CAI**, os medicamentos e materiais hospitalares descritos abaixo ATA DE REGISTRO DE PREÇOS N.º 143/2020 – PREGÃO ELETRÔNICO N.º 001/2020 Contratação de empresa para aquisição de medicamentos de uso humano

Item	Código	Descrição	Quantidade média anual	Valor unitário R\$	Valor total R\$
50	100198	BECLOMETASONA- (DIPROPIONATO) 50 MCG/ DOSE- FRASCO C/ 200 DOSES NASAL	1500	16,00	24000,00
239	100324	LEVODOPA + BENSERAZIDA 100 + 25 MG - LIB. LENTA	50000	1,438	71900,00
240	100325	LEVODOPA + BENSERAZIDA - 200 + 50 MG	300000	1,90	570000,00
242	102908	LEVODOPA + BENSERAZIDA 100/25 MG - COMPR. BIRRANHURADOS COMPR.	90000	0,70	63000,00
243	103098	LEVODOPA + BENSERAZIDA 100/25 COMPRIMIDO DISPERCIVEL	20000	1,438	28760,00
244	103215	LEVODOPA + BENSERAZIDA 200/50 MG - DUPLA LIBERACAO (IMEDIATA E PROLONGADA)	17000	1,937	32929,00
345	100388	SALBUTAMOL (SULFATO) 100 MCG/AEROSOL FSC. 200 DOSES FRASCO	22000	8,40	184800,00
348	102780	SALBUTAMOL (SULFATO) 5 MG/ML - SOLUCAO P/NEBULIZACAO - FRASCO 10 ML	700	10,79	7553,00
839	102324	PANCREATINA 10.000	1200	1,065	1278,00
TOTAL:					984.220,00

Ainda, atestamos que as entregas estão sendo satisfatórias, não existindo em nossos registros, até presente data, fatos que desabonem sua conduta e responsabilidade com as obrigações.

CONSÓRCIO - CISCAI
Elion Garcia da Silveira
Assessor Executivo

07.662.324/0001-34

CONSÓRCIO INTERMUNICIPAL
DO VALE DO RIO CAÍ - CIS/ CAÍ
RUA RAMIRO BARCELOS, 1249 - SLJ
CENTRO - CEP 95780-000
MONTENEGRO/RS

Consórcio Intermunicipal do Vale do Rio Cai - CIS/CAI
Rua Ramiro Barcelos, 1249 Sobreloja - Centro Montenegro - RS
Tel/Fax: (51) 3632 1497/(51)3057 2122/(51) 30572324
E-mail: ciscai@hotmail.com



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 07/04/2026

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 **c8e309c5e2cd23c6631a382bc8a04d06adf5572aec38e27b1db482e4706e9cf1** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes¹ através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **302378** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"ATES"**, cujo assunto é descrito como **"ATES"**, faz prova de que em **07/01/2026 15:45:31**, o responsável **Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda (05.782.733/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **07/01/2026 15:46:50** 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 **0xdb8d8e9b718f081d36684b33d28c3639c4a808da7ef359f9f0d9013a7a30dc2b**. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em <https://blockscout.com/etc/mainnet/>

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



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





Montenegro, 27 de Junho de 2018.

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atestamos que a empresa Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda, situada à Rua Severino Augusto Pretto, nº 560, Bairro Santo Antônio, Encantado/RS, inscrita no CNPJ sob o nº 05.782.733/0001-49, **FORNECE** para o **CONSÓRCIO INTERM. DO VALE DO RIO CAI - CIS/CAI**, os medicamentos e materiais hospitalares descritos abaixo no ano de 2018.

Item	Descrição	Quantidade média anual	Valor unitário R\$	Valor total R\$
102501	102501 - ACIDO VALPROICO 300 MG	25.000	0,58	14.500,00
101678	101678 - ALGESTONA ACETONIDA + ENANTATO DE ESTRADIOL 150 MG + 10 MG/ ML SOL. INJET. AMP. 1 ML AMPOLA	2.700	3,4	9.180,00
101740	101740 - ARIPIRAZOL 15 MG	300	2,8	840,00
102037	102037 - CARBAMAZEPINA CR 400 MG - COMPR. LIBERACAO CONTROLADA	5.000	1,78	8.900,00
103101	103101 - ESPACADOR INFANTIL E ADULTO. COM MASCARA PARA INALACAO - TUBO EM ALUMINIO	5.000	34	170.000,00
102761	102761 - FLUTICASONA (FUROATO) 27.5 MCG/DOSE - SPRAY NASAL -FRASCO C/ 120 DOSES	300	38,09	11.427,00
102312	102312 - GLUCAGON -CLORIDRATO - FRSC. C/ 1 UI / ML + DIL. AMP. 1 ML	250	123,84	30.960,00
102188	102188 - INSULINA ASPART 100 UI/ML - 10 ML	80	88,45	7.076,00
102190	102190 - INSULINA NPH HUMANA 100 UI/ML -FRASCO 10 ML	190	14	2.660,00
102192	102192 - INSULINA LEVEMIR PENFILL 100 UI/ML - 3 ML	120	67,102	8.052,24
100313	100313 - INTERFERON BETA 1B 9.6 MUI - AMP. DE 1.2 ML	50	244,11	12.205,50
100159	100159 - METILFENIDATO (CLORIDRATO) 10 MG	50.600	0,9356	47.341,36
102324	102324 - PANCREATINA 10.000	1.200	0,9787	1.174,44
101011	101011 - PAROXETINA 20 MG	300.000	0,24	72.000,00
102328	102328 - RIVASTIGMINA PATCH 10 - 9.5 MG/24 HORAS -CX. C/ 30 ADESIVOS TRANSDERMICOS	50	440	22.000,00
102780	102780 - SALBUTAMOL (SULFATO) 5 MG/ML - SOLUCAO P/NEBULIZACAO - FRASCO 10 ML	700	9,807	6.864,90

Consórcio Intermunicipal do Vale do Rio Cai - CIS/CAI
Rua Ramiro Barcelos, 1249 Sobreloja -CentroMontenegro - RS
Tel/Fax: (51) 3632 1497/(51)3057 2122/(51) 30572324
E-mail: ciscai@hotmail.com

1



102706	102706 - SISTEMA INTRA-UTERINO ENDOCEPTIVO - 52 MG DE LEVONOGESTREL	400	796,52	318.608,00
102401	102401 - TEOFILINA 100 MG -	2.000	0,4267	853,40
102733	102733 - TEOFILINA 200 MG	11.000	0,6699	7.368,90
102407	102407 - VILDAGLIPTINA 50 MG	2.500	2,936	7.340,00
100393	100393 - XINAFOATO DE SALMETEROL + PROPIONATO DE FLUTICASONA 25/50 MCG 120 DOSES - SPRAY	300	79,93	23.979,00
101276	101276 - XINAFOATO DE SALMETEROL + PROPIONATO DE FLUTICASONA 25/125 MCG FRSC. C/ 120 DOSES	2.500	95,22	238.050,00
102329	102329 - XINAFOATO DE SALMETEROL + PROPIONATO DE FLUTICASONA 25/250 MCG FRSC. C/ 120 DOSES - SPRAY	2.000	154,72	309.440,00
102420	102420 - XINAFOATO DE SALMETEROL+PROPIONATO DE FLUTICASONA 50/100 MCG - PO - C/60 DOSES	400	79,93	31.972,00
102421	102421 - XINAFOATO DE SALMETEROL+PROPIONATO DE FLUTICASONA 50/250 MCG - PO - C/60 DOSES UNIDADE	2.500	95,22	238.050,00
102422	102422 - XINAFOATO DE SALMETEROL+PROPIONATO DE FLUTICASONA 50/500 MCG - PO - C/60 DOSES	700	154,72	108.304,00

Ainda, atestamos que as entregas estão sendo satisfatórias, não existindo em nossos registros, até presente data, fatos que desabonem sua conduta e responsabilidade com as obrigações.

CONSÓRCIO - CISCAI
Elion Garcia da Silveira
Assessor Executivo

07.662.324/0001-34

CONSORCIO INTERMUNICIPAL
DO VALE DO RIO CAI - CIS/ CAI
RUA RAMIRO BARCELOS, 1249 - SLJ
CENTRO - CEP 95780-000
MONTENEGRO/RS

Consórcio Intermunicipal do Vale do Rio Cai - CIS/CAI
Rua Ramiro Barcelos, 1249 Sobreloja - Centro Montenegro - RS
Tel/Fax: (51) 3632 1497/(51)3057 2122/(51) 30572324
E-mail: ciscaí@hotmail.com

2



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 07/04/2026

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 **fa90a7e8ddea40f228722a6dd80f7bb2afc7dca4b4dcb0f3e66ea5d0df0b496c** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes¹ através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **302383** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado "**CIS**", cujo assunto é descrito como "**CIS**", faz prova de que em **07/01/2026 16:03:56**, o responsável **Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda (05.782.733/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **07/01/2026 16:05:12** 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.

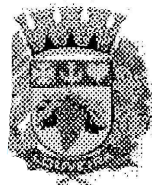
Para mais informações sobre a operação acesse o site <https://www.dautin.com> e informe o código da transação blockchain **0xe2034ec4be9a3144f517adec74eb065f3c79fdf9e2b361253da794a9152169cc**. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em <https://blockscout.com/etc/mainnet/>

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



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





Prefeitura Municipal de Louveira
Secretaria da Saúde

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atestamos, para os devidos fins, que a empresa Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda, estabelecida na rua Severino Augusto Pretto nº 560, Bairro Santo Antônio, Município Encantado/RS, inscrita no CNPJ sob nº 05.782.733/0001-49, forneceu a Prefeitura Municipal de Louveira inscrita no CNPJ sob nº 43.363933/0001-44, através do PP 195/2015 no ano de 2015, o(s) objeto(s) abaixo relacionado(s):

Nota fiscal	Produto	Quantidade
60570	Espaçadores AIR Alumínio Infantil e adulto	50 unidades

Atesto ainda que o referido fornecimento foi executado dentro dos padrões contratualmente exigidos, e que não existem registros de fatos que possam desabonar a conduta e a responsabilidade das obrigações assumidas.

Louveira, 11 de fevereiro de 2016.

PREFEITURA M. DE LOUVEIRA
Maria Lúcia Martins
Diretora Téc. de Departamento
CRE 17.169



US Drª Lucilene Mosca Melin \ LMM
Rua Frederico Zancilla, 375 – Vila Nova - CEP 13.290-000 - Louveira/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 07/04/2026

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 **ed0d59ec24389cd2abd8a22bb367fd7eb127f4edbc73e1cec5130370170b154b** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes¹ através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **302385** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"EWS"**, cujo assunto é descrito como **"EWS"**, faz prova de que em **07/01/2026 16:07:39**, o responsável **Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda (05.782.733/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **07/01/2026 16:08:55** 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 **0x306a4a46d90f1adcf5a7991a8ad21ccdce3814db504ccaefbfb9b31271fd90ae**. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em <https://blockscout.com/etc/mainnet/>

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



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





MUNICÍPIO DE VALPARAÍSO
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
Rua Borba Gato, 114 – FONE (0XX18) 3401-9210.
CEP – 16.880-000

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atestamos, para os devidos fins, que a empresa **Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda**, com sede a **Rua Severino Augusto Pretto, 560 – Bairro Santo Antônio Encantado/RS**, inscrita no CNPJ Nº **05.782.733/0001-49**, nos forneceu o medicamento abaixo relacionado, referente **CD 001/2017** e Inscrição Estadual nº **037/00037758**, forneceu o produto especificado abaixo:

Nota fiscal	Produto	Quantidade
86703	FORMULA INFANTIL P/ LACTANTES 400 G	10 unidades

Declaramos que a mesma cumpriu rigorosamente o acordado entre as partes, bem como tendo um bom desempenho, mantendo sempre a boa qualidade nos produtos, portanto nada temos que a desabone.

Por ser expressão de verdade, firmamos o presente atestado.

Jaqueline Manzano de O. Pereira
Secretária Municipal de Saúde
RG 28.494.110-4



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 07/04/2026

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 **d0535704b5f4665ec1d46d9ad179fee1a1c84b8359ac61a28c8c6d33b6a6b224** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes¹ através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **302388** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"FO"**, cujo assunto é descrito como **"FO"**, faz prova de que em **07/01/2026 16:11:35**, o responsável **Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda (05.782.733/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **07/01/2026 16:12:49** 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 **0x3fca202fb8e651cb9c4a8b2ae438c339227bbf1b020b652333831c4f12fb0012**. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em <https://blockscout.com/etc/mainnet/>

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



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





Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Depakene[®]
(valproato de sódio)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Comprimidos revestidos
300mg e 500mg



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DEPAKENE®
valproato de sódio

APRESENTAÇÕES

DEPAKENE® (valproato de sódio) comprimido revestido de liberação entérica de 300 mg: embalagem com 25 comprimidos revestidos.

DEPAKENE® (valproato de sódio) comprimido revestido de liberação entérica de 500 mg: embalagem com 50 comprimidos revestidos.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de DEPAKENE® 300mg contém:

valproato de sódio 300 mg
(equivalente a 260 mg de ácido valproico)

Excipientes: dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina, povidona, álcool isopropílico, talco siliconizado, acetofalato de celulose, dibutilftalato, dióxido de titânio, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio, corante amarelo de quinolina laca de alumínio, acetona e álcool etílico.

Cada comprimido revestido de DEPAKENE® 500mg contém:

valproato de sódio..... 576,20 mg
(equivalente a 500 mg de ácido valproico)

Excipientes: dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina, povidona, álcool isopropílico, talco siliconizado, acetofalato de celulose, dibutilftalato, dióxido de titânio, acetona, álcool etílico, macrogol, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio e corante amarelo de quinolina laca de alumínio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Epilepsia: DEPAKENE® (valproato de sódio) é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.

DEPAKENE® também é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência.

Ausência simples é definida como breve obscurecimento sensorial ou perda de consciência, acompanhada de um certo número de descargas epiléticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os estudos descritos neste item foram conduzidos com divalproato de sódio oral.

Epilepsia

Crises Parciais Complexas (CPC)

A eficácia do divalproato de sódio na redução da incidência de crises parciais complexas (CPC) que ocorrem de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises foi estabelecida em dois ensaios controlados usando divalproato de sódio comprimidos revestidos.

Em um estudo multicêntrico, placebo-controlado, empregado como terapia adjuvante, 144 pacientes que continuaram a apresentar oito ou mais CPCs durante oito semanas, por um período de oito semanas de monoterapia com doses de fenitoína ou carbamazepina suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas no "intervalo terapêutico", foram randomizados para receber, em adição às suas medicações antiepiléticas originais, divalproato de sódio ou placebo.

Pacientes foram escolhidos ao acaso para prosseguir os estudos por um total de 16 semanas. A Tabela 1 descreve os achados.

Tabela 1 Estudo de Terapia Adjuvante Incidência Média de CPC por 8 semanas			
Tratamento ADD-ON	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência Experimento
Divalproato de sódio	75	16,0	8,9*
Placebo	69	14,5	11,5
*Redução estatisticamente significativa no início maior para divalproato de sódio do que em placebo no nível $p \leq 0,05$.			

A Figura 1 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução das taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y no estudo de tratamento adjuvante. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento efetivo é deslocada para a esquerda da curva do placebo. O resultado demonstrou que a proporção de pacientes que atingiram um determinado nível de melhora com divalproato de sódio foi consistentemente maior do que os pacientes que usaram placebo. Por exemplo, 45% dos pacientes tratados com divalproato de sódio tiveram uma redução na taxa de CPCs maior ou igual a 50%, comparado a 23% de melhora para os pacientes que usaram placebo.

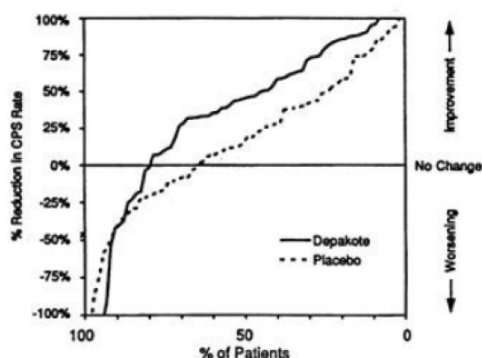


Figura 1

O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepilética. O estudo comparou a incidência de CPCs entre os pacientes randomizados para receber altas ou baixas doses de tratamento. Os pacientes foram selecionados para participarem dos estudos somente se:

- 1) apresentaram duas ou mais CPCs por quatro semanas, durante um período de oito a doze semanas de monoterapia com doses adequadas de anti-epiléticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona); e
- 2) pacientes que passaram por uma transição de duas semanas bem-sucedida para divalproato de sódio.

Os pacientes foram então submetidos à ingestão das doses determinadas, com diminuição gradual da medicação antiepilética concomitante, por um período de 22 semanas. Porém, menos de 50% dos pacientes finalizaram os estudos. Nos pacientes convertidos à monoterapia com divalproato de sódio, a média total das concentrações de valproato durante a monoterapia foram de 71 e 123 mcg/mL para a dose baixa e dose alta, respectivamente. Tabela 2 apresenta os achados para todos os pacientes randomizados que passaram por pelo menos uma avaliação pós-randomização.

Tabela 2 Estudo Monoterápico Incidência Média de CPC em 8 semanas			
Tratamento	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência na Fase de Randomização
Dose alta de divalproato de sódio	131	13,2	10,7*
Dose baixa de divalproato de sódio	134	14,2	13,8
* Redução estatisticamente significativa no início maior para a dose alta do que para a dose baixa no nível $p \leq 0,05$.			

A Figura 2 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução nas taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y do estudo monoterápico. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento mais efetivo é deslocada para a esquerda da curva que demonstra um tratamento menos efetivo. Os resultados mostraram que a redução na incidência de CPCs foi significativamente maior quando administrada altas doses de divalproato de sódio. Por exemplo, quando da alteração da monoterapia de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou primidona para administração de doses elevadas de divalproato de sódio como monoterapia, 63% dos pacientes sofreram nenhuma alteração ou uma redução de taxas de epilepsia parcial complexa, em comparação com 54% dos pacientes que receberam doses mais baixas de divalproato de sódio.

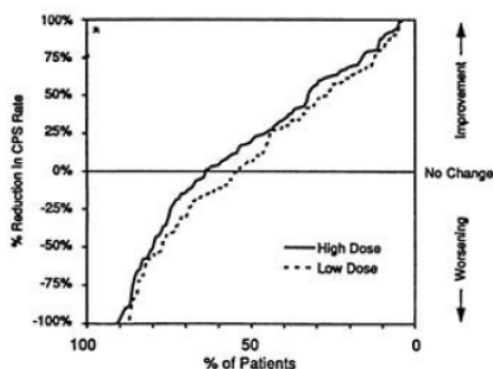


Figura 2

Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50mg/kg/dia em média, tiveram pelo menos um valor $\leq 75 \times 10^9$ plaquetas por litro. Aproximadamente metade dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado e o retorno da contagem normal das plaquetas. Nos pacientes restantes, a contagem de plaquetas normalizou-se com a continuidade do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia aparece aumentar significativamente em concentrações de valproato ≥ 110 mcg/mL em mulheres ou ≥ 135 mcg/mL em homens.

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico com valproato em pacientes idosos com demência (idade média=83 anos de idade), as doses foram aumentadas em 125 mg/dia para uma dose alvo de 20 mg/kg/dia. Uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência, comparados ao placebo e embora não estatisticamente significante, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devido à sonolência foram também significativamente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade), houve consumo nutricional reduzido associado e perda de peso. Houve uma tendência dos pacientes que apresentaram esses eventos de ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de valproato e maior ureia sanguínea.

Valproato é contraindicado durante a gravidez, a menos que não exista tratamento alternativo adequado.

Valproato é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar, a menos que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas.

Referências Bibliográficas: caso haja interesse em conhecer as referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento, por favor, entre em contato com nosso Serviço de Atendimento ao Consumidor – Abbott Center através do telefone 0800 7031050.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O valproato de sódio é sal de sódio do ácido valproico e quimicamente designado como sódio 2-propilpentanoato. O valproato de sódio tem peso molecular é 166,2. Ele é um pó cristalino essencialmente branco, sem odor e deliquescente.

Farmacodinâmica

O valproato de sódio é convertido a ácido valproico que se dissocia no íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade: doses orais equivalentes dos produtos DEPAKOTE® e DEPAKENE® cápsulas liberam quantidades equivalentes de íon valproato sistemicamente. Embora a taxa de absorção do íon valproato possa variar de acordo com a formulação administrada (líquida, sólida ou sprinkle), as condições de uso (jejum ou pós-prandial) e métodos de administração (isto é, se o conteúdo das cápsulas é espalhado nos alimentos ou se as cápsulas são ingeridas intactas), estas diferenças poderão ter uma menor importância clínica sob as condições do estado de equilíbrio alcançado em uso crônico no tratamento da epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos de valproato no $T_{\max}$ e $C_{\max}$ possam ser importantes no início do tratamento. Por exemplo,

em estudos de dose única, o efeito dos alimentos tem uma maior influência na taxa de absorção do comprimido (aumento em $T_{\text{máx}}$ de 4 para 8 horas) do que na absorção de cápsulas sprinkle (aumento em $T_{\text{máx}}$ de 3,3 para 4,8 horas). Enquanto a taxa de absorção a partir do trato gastrointestinal e a flutuação das concentrações plasmáticas de valproato variam com o regime de dose e formulação, a eficácia do valproato como anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma a quatro vezes ao dia, assim como estudos em modelos de epilepsias em primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da convulsão e que as diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de valproato não tem consequências conhecidas do ponto de vista clínico. Não é conhecido se as taxas de absorção influenciam a eficácia do valproato no tratamento da mania ou no tratamento da enxaqueca. A coadministração de produtos contendo valproato com alimentos e a substituição entre as várias formas farmacêuticas de divalproato de sódio e ácido valproico provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia. No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização do estado clínico e concentração plasmática do valproato.

Distribuição:

Ligação às proteínas: a ligação do valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40 mcg/mL para 18,5% com concentração de 130 mcg/mL. A ligação protéica do valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros medicamentos (por exemplo, ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar algumas drogas ligadas às proteínas (por exemplo: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida).

Distribuição no SNC: as concentrações de valproato no fluido cerebrospinal aproximam-se das concentrações de valproato não ligado às proteínas no plasma (aproximadamente 10% da concentração total).

Transferência placentária

O valproato atravessa a barreira placentária em espécies animais e em humanos:

- Em espécies animais, o valproato atravessa a placenta, numa extensão similar como em humanos.
- Em humanos, várias publicações avaliaram a concentração de valproato no cordão umbilical de neonatos no parto. A concentração sérica de valproato no cordão umbilical, que é representativa da concentração sérica nos fetos, foi semelhante ou ligeiramente superior à das mães.

Metabolismo: valproato é metabolizado quase totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob o regime de monoterapia, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como conjugado glucoronídeo. Beta-oxidação mitocondrial é outra via metabólica importante, contribuindo tipicamente com mais de 40% da dose. Usualmente, menos de 15 a 20% da dose é eliminada por outros mecanismos oxidativos. Menos de 3% de uma dose administrada é excretada de forma inalterada pela urina. A relação entre dose e concentração total de valproato não é linear, a concentração não aumenta proporcionalmente com a dose, mas aumenta numa extensão menor, devido às proteínas plasmáticas de ligação que se saturam. A cinética do medicamento não ligado é linear.

Eliminação: a eliminação do divalproato de sódio e de seus metabólitos ocorre principalmente na urina, em uma menor quantidade nas fezes e no ar expirado. Uma pequena quantidade de medicamento não metabolizado é excretada na urina. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56 L/h/1,73 m² e 11 L/1,73 m², respectivamente. As médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato livre são de 4,6 L/h/1,73 m² e 92 L/1,73 m², respectivamente. A meia vida terminal média para a

monoterapia com valproato, varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000 mg. As estimativas citadas aplicam-se principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes tomando medicamentos antiepilépticos indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos antiepilépticos deverá ser mais rigorosa sempre que um outro antiepiléptico for introduzido ou retirado.

Populações especiais

Neonatos: em recém-nascidos e crianças com até 2 meses de idade, a depuração do valproato está diminuída em comparação com os adultos. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferase e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças abaixo de dez dias variou de 10 a 67 horas em comparação com uma variação de 7 a 13 horas em crianças maiores que dois meses.

Crianças: pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) tem depurações 50% mais altas em relação aos adultos, expressas em peso (isto é, mL/min/kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças e adolescentes têm parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos.

Com base na literatura publicada, em pacientes pediátricos com idade inferior a 10 anos, a depuração sistêmica de valproato varia com a idade.

Em crianças de 2 a 10 anos, a depuração de valproato é 50% maior do que em adultos.

Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos.

Gênero: não há diferenças no clearance da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal entre homens e mulheres ($4,8 \pm 0,17$ e $4,7 \pm 0,07$ L/h/1,73m², respectivamente).

Etnia: os efeitos da etnia sobre a cinética do valproato não foram estudados.

Doenças hepáticas: Doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato. Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, a meia-vida de valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). A monitorização das concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais.

Doenças renais: uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 10 mL/minuto). No entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. A ligação proteica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa. Para mais orientações consultar o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é a concentração não linear de valproato ligado à proteína, o qual afeta a depuração da substância. Então, o monitoramento do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40 mcg/mL para 18,5% em 130 mcg/mL. Frações livres maiores do que o esperado podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.

Epilepsia: o intervalo terapêutico na epilepsia é comumente considerado entre 50 e 100 mcg/mL de valproato total, embora alguns pacientes possam ser controlados com menores ou maiores concentrações plasmáticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DEPAKENE® é contraindicado para menores de 10 anos de idade.

DEPAKENE® é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao valproato de sódio ou aos demais componentes da fórmula do produto;
- Doença hepática ou disfunção hepática significativa;
- Conhecida desordem na mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG; ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada à POLG;
- Distúrbio do ciclo da ureia (DCU);
- Pacientes com porfiria.
- Deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida com hipocarnitinemia não corrigida.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:

Testes laboratoriais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se a contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente. Antes de cirurgias eletivas, recomenda-se que os pacientes que estão recebendo valproato de sódio sejam monitorados com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação.

Recomendações: evidências de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/coagulação é um indicativo para a redução da dose ou interrupção da terapia.

Uma vez que o valproato de sódio pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de induzir enzimas, determinações periódicas da concentração plasmática de valproato e medicamentos concomitantes são recomendadas durante a terapia inicial. O valproato de sódio é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Foram relatadas alterações nos testes da função da tireoide associadas ao uso de valproato de sódio. Desconhece-se o significado clínico desse fato.

Há estudos “*in vitro*” que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV em certas condições experimentais. A consequência clínica, se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas “*in vitro*” é incerta para pacientes recebendo terapia antirretroviral supressiva máxima. Entretanto, estes dados devem ser levados em consideração ao se interpretar os resultados da monitorização regular da carga viral em pacientes infectados pelo HIV recebendo valproato de sódio ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.

A frequência de efeitos adversos (particularmente o aumento das enzimas hepáticas e trombocitopenia) podem ser dose-relativos. O benefício terapêutico que pode acompanhar as doses mais altas deve, portanto, ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de efeitos adversos.

Parece prudente não usar valproato de sódio em pacientes com traumatismo craniano agudo para profilaxia de convulsões pós-traumáticas até informações adicionais disponíveis.

Hepatotoxicidade/Disfunção hepática:

Condições de ocorrência: casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo valproato de sódio. Estes incidentes usualmente ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento. Deve-se ter muito cuidado quando valproato de sódio for administrado em pacientes com história anterior de doença hepática. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, pacientes com doenças metabólicas congênitas incluindo distúrbios mitocondriais, como deficiência de carnitina, distúrbios do ciclo da ureia, mutações no gene POLG (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica, podem ter um risco particular. A experiência tem demonstrado que crianças abaixo de dois anos de idade apresentam um risco consideravelmente maior de desenvolver hepatotoxicidade fatal, especialmente aquelas com condições anteriormente mencionadas. Quando o valproato de sódio for usado neste grupo de pacientes, deverá ser administrado com extremo cuidado e como agente único. Os benefícios da terapia (controle da convulsão) devem ser avaliados em relação aos riscos. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal decresce consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos.

Sinais sugestivos: hepatotoxicidade grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômito. Em pacientes com epilepsia, a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas.

Deteção: testes de função hepática deverão ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos frequentes após iniciado, especialmente durante os primeiros seis meses, de terapia em pacientes de risco (consulte o item 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). No entanto, os médicos não devem confiar totalmente na bioquímica sérica, uma vez que estes exames nem sempre apresentam alterações, sendo, portanto, fundamental a obtenção de história clínica e realização de exames físicos cuidadosos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção hepática significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção hepática progrediu apesar da descontinuação do medicamento.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática cada 6 meses.

Pacientes com suspeita ou conhecida doença mitocondrial: insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacionadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.

Deve-se suspeitar de distúrbios relacionados à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma distúrbio relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado a encefalopatia inexplicável, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensoriomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa distúrbio.

Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de distúrbio mitocondrial hereditária o valproato de sódio deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com valproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Pancreatite: casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato de sódio. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos com rápida progressão dos sintomas iniciais a óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a

pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato de sódio. Pacientes e responsáveis devem ser advertidos que dor abdominal, náusea, vômito e/ou anorexia, podem ser sintomas de pancreatite, requerendo avaliação médica imediata. Se for diagnosticada pancreatite, o valproato de sódio deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepilépticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepilépticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepilépticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. O risco relativo de comportamento ou pensamentos suicidas foi maior em estudos clínicos para epilepsia do que em estudos para condições psiquiátricas ou outras, porém as diferenças com relação ao risco absoluto tanto para epilepsia quanto para indicações psiquiátricas foram similares.

Qualquer um que leve em consideração a prescrição do valproato de sódio ou qualquer outro antiepiléptico deve levar em conta, o risco de comportamento ou pensamentos suicidas com o risco da doença não tratada. Epilepsia e muitas outras doenças para as quais os antiepilépticos são prescritos estão associadas com morbidade e um aumento no risco de comportamento e pensamentos suicidas. Caso o comportamento e os pensamentos suicidas surjam durante o tratamento, o prescritor deve considerar se o aparecimento destes sintomas em qualquer paciente pode estar relacionado à doença que está sendo tratada. Pacientes e responsáveis devem ser informados que os antiepilépticos aumentam o risco de comportamento e pensamentos suicidas e aconselhados sobre a necessidade de estarem alerta para surgimento ou piora dos sinais e sintomas de depressão, qualquer mudança incomum de humor ou comportamento, ou o surgimento de comportamento e pensamentos suicidas ou pensamentos sobre automutilação. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: o uso concomitante de ácido valpróico com antibióticos carbapenêmicos não é recomendado.

Trombocitopenia: a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50 mg/kg/dia, em média, apresentaram pelo menos um valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente metade desses pacientes tiveram o tratamento descontinuado, com retorno das contagens de plaquetas ao normal. Nos pacientes remanescentes, as contagens de plaquetas normalizaram-se mesmo com a continuação do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia pareceu aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥ 110 mcg/mL (mulheres) ou ≥ 135 mcg/mL (homens). O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Uso em pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo:

Um estudo observacional retrospectivo sugere um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de homens tratados com valproato nos 3 meses anteriores à concepção em comparação com o risco naqueles nascidos de homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam (ver seção de Gravidez).

O estudo não avaliou o risco de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças filhas de pais que pararam de usar valproato mais de 3 meses antes da concepção.

O paciente do sexo masculino deve ser orientado:

- Não doar espermatozoides durante o tratamento e durante 3 meses após a interrupção do tratamento;

- Da necessidade de consultar o seu médico para discutir opções alternativas de tratamento, assim que planeia ter um filho e antes de interromper a contracepção;
- Que ele e a sua parceira devem contatar o seu médico para aconselhamento em caso de gravidez se ele tiver utilizado valproato nos 3 meses anteriores à concepção; e
- O tratamento em pacientes do sexo masculino deve ser iniciado e supervisionado por um especialista no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca.

O tratamento em pacientes do sexo masculino deve ser iniciado e supervisionado por um especialista no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca.

Há necessidade de revisões regulares por parte do médico para avaliar se o valproato continua a ser o tratamento mais adequado para o paciente e discutir alternativas de tratamento adequadas com o paciente. Isto é particularmente importante se o paciente do sexo masculino estiver planejando conceber um filho e, neste caso, antes de interromper a contracepção.

Apesar das limitações do estudo, por precaução, o prescritor deve informar os doentes do sexo masculino deste risco potencial e considerar se o valproato continua a ser o tratamento mais adequado.

Os prescritores devem discutir com a paciente a necessidade de contracepção eficaz, inclusive para a parceira, durante o uso de valproato e por 3 meses após a interrupção do tratamento.

O responsável pela comercialização do medicamento fornece materiais educativos aos profissionais de saúde. Um guia do paciente deve ser fornecido a todos os homens com potencial reprodutivo que usam valproato.

Hiperamonemia: foi relatada hiperamonemia em associação com a terapia com valproato de sódio e pode estar presente apesar dos testes de função hepática normais. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicada e vômito ou mudanças no status mental, a encefalopatia hiperamonêmica deve ser considerada e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia. Se a amônia estiver elevada, a terapia com valproato de sódio deve ser descontinuada. Intervenções apropriadas para o tratamento da hiperamonemia deve ser iniciada, e os pacientes devem ser submetidos a investigação para determinar as desordens do ciclo da ureia.

Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com valproato de sódio deve ser considerada.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU) e risco de Hiperamonemia: foi relatada encefalopatia hiperamonêmica, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia, um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência de ornitina-transcarbamilase. Antes de iniciar o tratamento com valproato de sódio, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:

- 1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardo mental inexplicável, ou história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
- 2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia, episódios de irritabilidade extrema, ataxia, baixos níveis de nitrogênio de ureia sanguínea, evacuação proteica;
- 3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);

4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica inexplicável durante o tratamento com valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES e item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – subitens Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato; Pacientes com risco de hipocarnitinemia e Hepatotoxicidade/Disfunção hepática).

Pacientes com risco de hipocarnitinemia:

A administração de valproato pode desencadear a ocorrência ou agravamento de hipocarnitinemia que pode resultar em hiperamonemia (que pode levar a encefalopatia hiperamonêmica). Outros sintomas como toxicidade hepática, hipoglicemia hipocetótica, miopatia incluindo cardiomiopatia, rabdomiólise e síndrome de Fanconi foram observados, principalmente em pacientes com fatores de risco para hipocarnitinemia ou hipocarnitinemia pré-existente. O valproato pode diminuir os níveis de carnitina no sangue e nos tecidos e, portanto, prejudicar o metabolismo mitocondrial, incluindo o ciclo mitocondrial da ureia. Pacientes com risco aumentado de hipocarnitinemia sintomática quando tratados com valproato incluem pacientes com distúrbios metabólicos, como distúrbios mitocondriais relacionados à carnitina (consulte também Advertências para pacientes com doença mitocondrial conhecida ou suspeita e distúrbios do ciclo da ureia e risco de hiperamonemia), deficiência na ingestão nutricional de carnitina, pacientes com menos de 10 anos de idade, uso concomitante de medicamentos conjugados com pivalato ou de outros antiepilépticos.

Os pacientes devem ser alertados para relatar imediatamente quaisquer sinais de hiperamonemia, como ataxia, alteração da consciência, vômitos, para investigação adicional. A suplementação de carnitina deve ser considerada quando forem observados sintomas de hipocarnitinemia.

Pacientes com deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida e corrigida para hipocarnitinemia devem ser tratados com valproato somente se os benefícios do tratamento com valproato superarem os riscos nesses pacientes e não houver alternativa terapêutica adequada. Nesses pacientes, deve ser implementado monitoramento rigoroso para recorrência de hipocarnitinemia.

Pacientes com deficiência de carnitina palmitoiltransferase (CPT) tipo II subjacente devem ser alertados sobre o maior risco de rabdomiólise ao tomar valproato. A suplementação de carnitina deve ser considerada nesses pacientes. (veja também os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, 9. REAÇÕES ADVERSAS e 10. SUPERDOSE).

Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômito. Hipotermia também pode ser uma manifestação de hiperamonemia. Em muitos casos, os sintomas e sinais diminuem com a descontinuação de uma das drogas. Este evento adverso não está relacionado com uma interação farmacocinética. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada a hiperamonemia.

Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial hepática reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e valproato de sódio pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis.

Hipotermia: definida como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35°C tem sido relatada em associação com a terapia com valproato de sódio em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato concomitantes após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do valproato

em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. Monitoramento e avaliação clínica devem incluir a análise dos níveis de amônia no sangue.

Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reações adversas cutâneas graves e Angioedema: reações adversas cutâneas graves (SCARs), também conhecida como síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), eritema multiforme e angioedema, foram relatadas em associação com o tratamento com ácido valproico / valproato. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e monitorados de perto. Caso sejam observados sinais de SCAR ou angioedema, é necessária uma avaliação imediata e o tratamento deve ser interrompido se o diagnóstico de SCAR ou angioedema for confirmado.

Agravamento das convulsões: assim como outras drogas antiepilépticas, alguns pacientes ao invés de apresentar uma melhora no quadro convulsivo, podem apresentar uma piora reversível da frequência e severidade do quadro convulsivo (incluindo o estado epilético) ou também o aparecimento de novos tipos de convulsões com valproato. Em caso de agravamento das convulsões, os pacientes devem consultar o seu médico imediatamente.

Produtos contendo estrogênio: O valproato não reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais. (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)

Carcinogênese: Foram conduzidos estudos de dois anos de duração de carcinogenicidade em camundongos e ratos os quais receberam doses orais de valproato de 80 e 160 mg/kg/dia (que são as doses máximas toleradas nestas espécies, mas inferiores à dose máxima recomendada em humanos com base na área da superfície corporal). Foram observados fibrossarcomas em ratos machos e carcinoma hepatocelular e adenomas bronquíolo alveolares em camundongos machos em incidência ligeiramente superior do que os estudos controles simultâneos, mas comparáveis ao dados históricos de controle.

Mutagênese: estudos com valproato, usando sistemas bacterianos “in vitro” (teste de AMES) não evidenciaram potencial mutagênico, efeitos letais dominantes em camundongos, nem aumento na frequência de aberrações cromossômicas (SCE, *sister-chromatide exchange*) em um estudo citogenético “in vivo” em ratos. O valproato não foi mutagênico em bactérias (teste de Ames) ou em células L5178Y de linfoma de camundongo no local da timidina quinase (ensaio de linfoma de rato) e não induziu atividade de reparo do DNA na cultura primária de hepatócitos de rato. Valproato não induziu aberrações cromossômicas na medula óssea de ratos ou efeitos letais dominantes em camundongos após administração oral. Na literatura, após exposição intraperitoneal ao valproato, foram relatados aumento da incidência de danos ao DNA e cromossomos (quebras de fita de DNA, aberrações cromossômicas ou micronúcleos) em roedores. No entanto, a relevância dos resultados obtidos com a via intraperitoneal como via de administração é desconhecida.

Foram observadas incidências estatisticamente mais altas de troca de cromátide irmã (SCE) em pacientes expostos ao valproato em comparação com indivíduos saudáveis não expostos ao valproato. Entretanto, esses dados podem ter sido impactados por fatores de confusão. Dois estudos publicados examinando a frequência da SCE em pacientes epiléticos tratados com valproato versus pacientes epiléticos não tratados forneceram resultados contraditórios. O significado biológico desse aumento não é conhecido.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento: efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Em camundongos, ratos e coelhos, a exposição in utero ao valproato induziu a uma diminuição no peso fetal dose dependente, restrição do crescimento intrauterino e redução no comprimento da cabeça e nádega em comparação com animais não expostos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatadas em descendentes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição in utero a doses/exposições clinicamente relevantes de valproato. Em camundongos, mudanças comportamentais também foram observadas na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda in utero da primeira geração. A relevância dessas descobertas para humanos é desconhecida.

Alteração de fertilidade: em estudos de toxicidade sub-crônica/crônica anormalidade na espermatogênese ou degeneração/atrofia testicular e uma diminuição do peso dos testículos foram relatados em ratos e cães adultos após administração oral a partir de doses de 400 mg/kg/dia e 150 mg/kg/dia, respectivamente, e os níveis de doses em que não foram observados efeitos adversos relacionados a achados testiculares foram de 270 mg/kg/dia em ratos adultos e 90 mg/kg/dia em cães adultos. Em estudos de fertilidade em ratos, o valproato em doses de até 350 mg/kg/dia alterou o desempenho reprodutivo masculino.

Em ratos juvenis, a diminuição do peso dos testículos só foi observada em doses superiores ao máximo tolerado (de 240 mg/kg/dia por via intraperitoneal ou intravenosa) e sem nenhuma mudança histopatológica associada. Nenhum efeito foi observado sobre os órgãos reprodutivos masculinos em doses toleradas (até 90 mg/kg/dia). A relevância dos achados testiculares para a população pediátrica é desconhecida.

Efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatadas em filhotes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição in utero a doses / exposições de valproato clinicamente relevantes. Em ratos, mudanças comportamentais também foram observadas na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda no útero da primeira geração. A relevância desses achados para os seres humanos é desconhecida. O efeito do valproato no desenvolvimento testicular e na produção espermática de fertilidade em humanos não é conhecido.

Amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando valproato de sódio. A administração de valproato de sódio pode afetar a fertilidade em homens. Nos poucos casos em que o valproato foi trocado / descontinuado ou a dose diária reduzida, a diminuição em potencial de fertilidade masculina foi relatada como reversível na maioria, mas não em todos os casos, e concepções bem-sucedidas também foram observadas.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: não foram avaliados pacientes com mais de 65 anos nos ensaios clínicos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar. Em um estudo de revisão de caso de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) apresentavam idade superior a 65 anos. Uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos de idade relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente

associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças preexistentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.

Sonolência em idosos: um estudo em pacientes idosos com demência revelou sonolência relacionada à droga e interrupção da sonolência. A dose inicial deve ser reduzida nesses pacientes e as reduções de dosagem ou a descontinuação devem ser consideradas em pacientes com sonolência excessiva.

Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso pediátrico: a experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o valproato de sódio deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima de dois anos, experiência em epilepsia indicou que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente em grupo de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzimas, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de valproato de sódio não ligado e total desejados. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de valproato de sódio. A interpretação das concentrações de valproato de sódio em crianças deverá levar em consideração os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas. Em pacientes com mais de dois anos de idade que são clinicamente suspeitos de terem uma doença mitocondrial hereditária, valproato de sódio só deve ser usado após a falha de outros anticonvulsivantes. Este grupo mais antigo de pacientes deve ser monitorado de perto durante o tratamento com valproato de sódio para o desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliações clínicas regulares e monitoramento do teste da função hepática. A toxicologia básica e as manifestações patológicas do valproato de sódio em ratos no período neonatal (quatro dias de vida) e juvenil (14 dias de vida) são semelhantes àquelas observadas em ratos adultos jovens. Entretanto, foram observados achados adicionais, incluindo alterações renais em ratos juvenis e alterações renais e displasia retiniana em ratos recém-nascidos. Esses achados ocorreram com a dose de 240 mg/kg/dia, uma dose aproximadamente equivalente à dose diária máxima recomendada em humanos na base de mg/m². Eles não foram encontrados com a dose de 90 mg/kg, ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m².

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o valproato de sódio tem um alto potencial teratogênico e crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico.

O médico deve assegurar que:

- as circunstâncias individuais de cada paciente sejam avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão para garantir o seu engajamento, discutir as opções terapêuticas e garantir que ela esteja ciente dos riscos e medidas necessárias para redução dos riscos;
- o potencial de gravidez seja avaliado para todas as pacientes do sexo feminino;
- a paciente entenda e reconheça os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino;
- a paciente entenda e reconheça o risco de baixo peso ao nascer para a idade gestacional para crianças expostas a valproato de sódio no útero. a paciente entenda a necessidade de se submeter a um exame de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessidade;
- a paciente seja aconselhada em relação a utilização de métodos contraceptivos e que a paciente seja capaz de manter a utilização de métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com valproato de sódio;

- a paciente entenda a necessidade de revisões regulares (pelo menos anualmente) do tratamento pelo médico especialista em epilepsia;
- a paciente esteja ciente de que deve consultar o médico assim que tiver planos de engravidar para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos;
- a paciente entenda os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de valproato de sódio e a necessidade urgente de informar seu médico caso exista possibilidade de estar grávida;
- a paciente receba um guia do paciente.

Essas condições também devem ser avaliadas para mulheres que não são sexualmente ativas a não ser que o médico considere que existem razões convincentes que indiquem que não existe risco de gravidez.

Crianças e adolescentes do sexo feminino:

- o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente compreendam a necessidade de informá-lo assim que a paciente utilizando valproato de sódio fique menstruada pela primeira vez (menarca);
- o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente que tenha menstruado pela primeira vez, tenham informações necessárias sobre os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino;
- o médico responsável também deve informá-los sobre o risco de baixo peso ao nascer para a idade gestacional para crianças expostas ao valproato de sódio no útero.
- para essas pacientes, o médico especialista deve reavaliar anualmente a necessidade da terapia com valproato de sódio e considerar alternativas para o tratamento. Caso o valproato de sódio seja o único tratamento adequado, a necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes e todas as outras medidas anteriormente descritas devem ser discutidas com a paciente e os pais/responsáveis. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes que a paciente esteja sexualmente ativa.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com DEPAKENE®.

Contracepção: mulheres em idade fértil que estejam utilizando valproato de sódio devem utilizar métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com o produto. Essas pacientes devem estar providas de informações completas quanto à prevenção a gravidez e devem ser orientadas quanto ao risco da não utilização de métodos contraceptivos efetivos. Pelo menos 1 método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo ou implante intrauterino) ou 2 métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira, deve ser utilizado. Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão quanto a escolha do método contraceptivo para garantir o seu engajamento e aderência ao método escolhido. Mesmo que a paciente tenha amenorreia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz.

Revisão anual do tratamento: deve ser realizada preferencialmente com um médico especialista. O médico deve revisar o tratamento pelo menos anualmente quando o valproato de sódio foi a escolha mais adequada para a paciente. O médico deverá garantir que a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino.

Planejamento da gravidez:

- Para a indicação de Epilepsia, caso a paciente estiver planejando engravidar ou engravide, o médico especialista deverá reavaliar o tratamento com valproato de sódio e considerar alternativas terapêuticas. O

médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos. Se a transição de tratamento não for possível, a paciente deverá receber aconselhamento adicional quanto aos riscos do uso de valproato de sódio para o bebê para suportar a paciente quanto a decisão de fazer um planejamento familiar.

Se, apesar dos riscos conhecidos de valproato de sódio na gestação e após uma avaliação cuidadosa levando em consideração tratamentos alternativos, em circunstâncias excepcionais a paciente grávida poderá receber valproato de sódio para o tratamento de epilepsia. Nesse caso recomenda-se que seja prescrita a menor dose eficaz, dividida em diversas doses menores a serem administradas durante o dia. É preferível a escolha da formulação de liberação prolongada para se evitar altos picos de concentração plasmática.

Caso a paciente engravide, ela deve informar ao seu médico imediatamente para que o tratamento seja reavaliado e outras opções sejam consideradas. Durante a gestação, crises tônico-clônicas maternas e estado epiléptico com hipóxia podem acarretar em risco de morte para a mãe e para o bebê.

Todas as pacientes expostas ao valproato de sódio durante a gestação devem realizar um monitoramento pré-natal especializado para detectar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações.

As evidências disponíveis não indicam que a suplementação com folato antes da gestação possa prevenir o risco de defeitos no tubo neural, que podem ocorrer em qualquer gestação.

O farmacêutico deve garantir que a paciente seja aconselhada a não descontinuar o tratamento com valproato de sódio e consultar o médico imediatamente caso esteja planejando engravidar ou engravide.

Materiais educacionais: como forma de esclarecer os profissionais de saúde e os pacientes quanto à exposição ao valproato de sódio, a Abbott providenciará materiais educacionais para reforçar as precauções do uso do produto. Além disso, providenciará um Guia do Paciente quanto ao uso em mulheres e homens em idade fértil e os detalhes sobre os programas de prevenção à gravidez. O Guia do Paciente deverá estar disponível para todas as pacientes em idade fértil utilizando valproato de sódio.

Para tratamento de Epilepsia:

Categoria de risco: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Atenção: Contém os corantes amarelo crepúsculo laca de alumínio, amarelo de quinolina laca de alumínio e dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Teratogenicidade e efeitos de desenvolvimento da exposição feminina e masculina

Risco de exposição à gravidez relacionado ao valproato

Verificou-se que o valproato atravessa a barreira placentária tanto em espécies animais como em humanos.

Risco de gravidez relacionada ao valproato de sódio: em mulheres, o valproato de sódio administrado como monoterapia ou como politerapia está frequentemente associado a uma gestação anormal. Dados disponíveis mostram um risco maior de malformações congênitas graves e distúrbios no neurodesenvolvimento em com a monoterapia ou politerapia com valproato de sódio (concomitantemente com outros medicamentos antiepiléticos) em comparação com a população não exposta ao valproato de sódio.

Risco para filhos de pais tratados com valproato de sódio: um estudo observacional retrospectivo com registros médicos eletrônicos em 3 países nórdicos europeus sugere um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças (de 0 a 11 anos de idade), nascidas de homens tratados com valproato nos 3 meses anteriores à concepção em comparação com o risco naqueles nascidos de homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam.

O risco cumulativo ajustado de transtornos do neurodesenvolvimento variou entre 4,0% a 5,6% no grupo utilizando valproato comparado a variação de 2,3% a 3,2% do grupo de exposição à monoterapia composta de lamotrigina/levetiracetam.

A taxa de risco ajustada (HR) agrupada para transtornos do neurodesenvolvimento em geral obtida globalmente a partir da meta-análise dos conjuntos de dados foi de 1,50 (95% IC: 1,09, 2,07). Devido às limitações do estudo, não é possível determinar qual dos subtipos de transtornos do neurodesenvolvimento (transtorno do espectro do autismo, deficiência intelectual, transtorno de comunicação, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios do movimento) contribui para o aumento geral do risco de transtornos do neurodesenvolvimento.

Os dados do estudo em pacientes do sexo masculino apresentaram limitações, incluindo diferenças entre os grupos nas condições para os quais os medicamentos foram utilizados e nos tempos de acompanhamento. O estudo não investigou o risco em crianças nascidas de homens que pararam de usar valproato mais de 3 meses antes da concepção.

Os dados mostraram que cerca de 5 em cada 100 crianças tiveram uma alteração do desenvolvimento neurológico quando nasceram de pais tratados com valproato, em comparação com cerca de 3 em cada 100 quando nasceram de pais tratados com lamotrigina ou levetiracetam.

O possível risco em crianças nascidas de homens tratados com valproato nos 3 meses anteriores à concepção é inferior ao risco previamente confirmado em crianças nascidas de mulheres tratadas com valproato durante gravidez.

Opções terapêuticas alternativas e a necessidade de contracepção eficaz durante o uso de valproato e por 3 meses após a interrupção do tratamento devem ser discutidas regularmente com pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Más formações congênitas decorrentes da exposição no útero: uma meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) demonstrou que aproximadamente 11% das crianças filhas de mulheres epiléticas expostas a monoterapia com valproato de sódio durante a gravidez tiveram graves más formações congênitas. Isso é maior do que o risco de más formações na população em geral (cerca de 2-3%). O risco de más formações congênitas maiores em crianças após exposição uterina à politerapia de antiepilético incluindo valproato de sódio é maior do que com politerapia de antiepilético sem valproato de sódio. Esse risco é dose-dependente para a monoterapia de valproato de sódio e dados disponíveis sugerem que é dose-dependente para a politerapia com valproato de sódio. No entanto, uma dose limite para a qual não exista risco não pode ser estabelecida baseada nos dados disponíveis. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de más formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do rádio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

A exposição no útero ao valproato de sódio pode resultar em má formação ocular (incluindo coloboma, microftalmos) que foram reportados juntamente com outras más formações congênitas. Essa má formação ocular pode afetar a visão.

A exposição no útero ao valproato de sódio também pode resultar em deficiência/perda auditiva devido a malformações da orelha e/ou nariz (efeito secundário) e/ou devido à toxicidade direta na função auditiva. Os casos descrevem surdez unilateral e bilateral ou deficiência auditiva. Monitoramento de sinais e sintomas de ototoxicidade é recomendado.

Transtornos de neurodesenvolvimento decorrentes da exposição no útero: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao valproato de sódio em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco de distúrbios no neurodesenvolvimento (incluindo autismo) parece ser dose-dependente, quando usado o valproato de sódio é utilizado em monoterapia mas uma dose limite para a qual não exista risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. Quando valproato de sódio é administrado em politerapia com outros medicamentos antiepiléticos durante a gestação, os riscos de distúrbios de neurodesenvolvimento no feto foram também significativamente maiores quando comparados com crianças da população em geral ou nascidos de mães epiléticas não-tratadas. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída.

Quando valproato de sódio é administrado em monoterapia, estudos em crianças em idade pré-escolar, expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios no desenvolvimento primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória, possivelmente indicando distúrbios no desenvolvimento neurológico. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao valproato de sódio foi, em média, 7-10 pontos abaixo das de crianças expostas a outros antiepiléticos.

Apesar de o papel dos fatores de confusão não poderem ser excluídos, há provas em crianças expostas ao valproato de sódio de que o risco de dano intelectual pode ser independente de QI materno. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino tem um maior risco de apresentar transtorno do espectro autista (cerca de três vezes) e autismo infantil (cerca de cinco vezes) em comparação com a população geral do estudo. Os dados disponíveis sugerem que crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino apresentam risco aumentado de desenvolver transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) (aproximadamente 1,5 vezes) comparado com a população em geral.

Baixo peso ao nascer para a idade gestacional devido à exposição no útero: A exposição no útero ao valproato pode levar a um baixo peso ao nascer para a idade gestacional. Em estudos pré-clínicos, foi demonstrada uma redução do peso fetal relacionada à dose em animais expostos ao valproato no útero em comparação com animais não expostos. Estudos epidemiológicos relataram uma redução no peso médio ao nascer e maior risco de nascer com baixo peso ao nascer (<2500 gramas) ou pequeno para a idade gestacional (definido como peso ao nascer abaixo do 10º percentil corrigido para a idade gestacional, estratificado por sexo) para crianças expostas ao valproato no útero em comparação com crianças não expostas ou expostas à lamotrigina. Os dados disponíveis em humanos não permitem concluir sobre um potencial efeito relacionado à dose.

Risco em neonatos:

- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. Afibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. A contagem plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.
- Casos de hipoglicemia foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio no último trimestre da gravidez.

Lactação: o valproato de sódio é excretado no leite humano com uma concentração que varia entre 1% a 10% dos níveis séricos maternos. Transtornos hematológicos foram notados em neonatos/crianças lactentes de mães tratadas com valproato de sódio. A decisão quanto a descontinuação da amamentação ou da terapia com valproato de sódio deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

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.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: como o valproato de sódio pode produzir depressão no sistema nervoso central (SNC), especialmente quando combinado com outro depressor do SNC (por exemplo: álcool), pacientes devem ser aconselhados a não se ocupar de atividades perigosas, como dirigir automóveis ou operar maquinário perigoso, até que se saiba se o paciente não teve sonolência com o uso do medicamento.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com ácido valproico e até 2 semanas após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aqueles que elevam os níveis das glicuroniltransferases (tais como ritonavir), podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Assim, pacientes em monoterapia geralmente apresentarão meias-vidas maiores e concentrações mais altas do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos antiepiléticos. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo, os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato, porque a oxidação mediada por microsomas do citocromo P450 é uma via metabólica secundária relativamente não importante, comparada à glicuronidação e beta-oxidação. Devido a essas alterações na

depuração de valproato, a monitorização de suas concentrações e de medicamentos concomitantes deverá ser intensificada sempre que medicamentos indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados. A lista seguinte fornece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos sobre a farmacocinética do valproato de sódio até o momento reportados.

Medicamentos com importante potencial de interação

ácido acetilsalicílico: um estudo envolvendo a coadministração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas (11 a 16 mg/kg) a pacientes pediátricos (n=6) revelou um decréscimo na proteína ligada e uma inibição do metabolismo do valproato de sódio. A fração livre de valproato de sódio aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato de sódio, administrado como monoterapia. A via da β -oxidação consistindo de 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico, e 3-ceto ácido valproico foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados quando o valproato de sódio foi administrado sozinho, para 8,3% quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se valproato de sódio e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.

antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significativa na concentração sérica de valproato de sódio foi relatada em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) e pode resultar na perda de controle das crises. O mecanismo desta interação ainda não é bem compreendido. As concentrações séricas de valproato de sódio devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica. Terapias antibacterianas ou anticonvulsivantes alternativas devem ser consideradas, caso a concentração sérica de valproato de sódio caia significativamente ou haja piora no controle das crises.

colestiramina: colestiramina pode levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de ácido valproico quando coadministrados

contraceptivos hormonais contendo estrogênio: contraceptivos hormonais contendo estrogênio podem aumentar o clearance do valproato o que pode diminuir a concentração de valproato e aumentar a frequência de crises epiléticas. Recomenda-se que os médicos monitorem os níveis séricos de valproato e sua resposta clínica quando houver introdução ou retirada de medicamentos contendo estrogênio, preferencialmente durante os intervalos do ciclo de contraceptivos hormonais (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de 1200 mg/dia de felbamato com valproato de sódio em pacientes com epilepsia (n=10) revelou um aumento no pico de concentração média de valproato de 35% (de 86 a 115 mcg/mL) comparado com a administração isolada de valproato de sódio. O aumento da dose de felbamato para 2400 mg/dia aumentou o pico de concentração média do valproato para 133 mcg/mL (aumento adicional de 16%). Uma diminuição na dosagem de valproato de sódio pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.

Dipirona: pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar na eficácia clínica do valproato potencialmente diminuída. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle da convulsão ou controle do humor) e considerar monitoramento dos níveis séricos de valproato conforme apropriado.

Metotrexato: Alguns relatos de casos descrevem uma diminuição significativa dos níveis séricos de valproato após a administração de metotrexato, com ocorrência de convulsões. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle de convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato conforme apropriado.

inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir e ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de ácido valproico quando coadministrados.

rifampicina: um estudo de coadministração de dose única de ácido valproico (7 mg/kg), 36 horas após uso diário de rifampicina (600 mg) por cinco noites consecutivas, revelou aumento de 40% na depuração de ácido valproico oral. Neste caso, a dose de ácido valproico deve ser ajustada, quando necessário.

Medicamentos conjugados com pivalato: Administração concomitante de medicamentos conjugados com pivalato e valproato que diminuem os níveis de carnitina (como cefditoreno pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam e pivampicilina) podem desencadear a ocorrência de hipocarnitinemia (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Administração concomitante destes medicamentos com valproato não é recomendada. Pacientes nos quais a coadministração não pode ser evitada devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de hipocarnitinemia.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica antiácidos: um estudo envolvendo a coadministração de 500 mg de valproato de sódio com antiácidos comumente usados (ex: hidróxidos de magnésio e alumínio em doses de 160 mEq) não revelou efeito na extensão da absorção do valproato.

clorpromazina: um estudo envolvendo a administração de 100 a 300 mg/dia de clorpromazina a pacientes esquizofrênicos que já estavam recebendo valproato de sódio (200 mg, duas vezes ao dia) revelou um aumento de 15% dos níveis plasmáticos do valproato.

haloperidol: um estudo envolvendo a administração de 6 a 10 mg/dia de haloperidol a pacientes esquizofrênicos já recebendo valproato de sódio (200 mg, duas vezes ao dia) não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos de valproato.

cimetidina e ranitidina: não alteram a depuração do valproato.

Efeitos do valproato em outros medicamentos

O valproato de sódio é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidase e glucuroniltransferase. A lista seguinte fornece informações a respeito da potencial influência do valproato de sódio sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos. Esta lista não é definitiva uma vez que novas interações são continuamente relatadas.

Medicamentos com importante potencial de interação

amitriptilina/nortriptilina: a administração de uma dose única oral de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntários sadios (10 homens e 5 mulheres) que receberam valproato de sódio (500 mg duas vezes ao dia), resultou numa diminuição de 21% na depuração plasmática da amitriptilina e de 34% na depuração total da nortriptilina. Há relatos raros de uso concomitante do valproato de sódio e da amitriptilina que resultaram em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de valproato de sódio e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. O monitoramento dos níveis de amitriptilina deve ser considerado para pacientes recebendo valproato de sódio concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato de sódio.

carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): os níveis séricos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na coadministração de valproato e CBZ em pacientes epiléticos.

clonazepam: o uso concomitante de valproato de sódio e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.

diazepam: o valproato desloca o diazepam de seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A coadministração de valproato (1500 mg diariamente) aumentou a fração livre de diazepam (10 mg) em 90% em voluntários sadios (n=6). A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato de sódio.

etossuximida: o valproato de sódio inibe o metabolismo de etossuximida. A administração de uma dose única de etossuximida de 500 mg com valproato de sódio (800 a 1600 mg/dia) a voluntários sadios (n=6), foi acompanhada por um aumento de 25% na meia-vida de eliminação da etossuximida e um decréscimo de 15% na sua depuração

total quando comparado a etossuximida administrada como monoterapia. Pacientes recebendo valproato de sódio e etossuximida, especialmente em conjunto com outros anticonvulsivantes, devem ser monitorados em relação às alterações das concentrações séricas de ambas as substâncias.

lamotrigina: em um estudo envolvendo dez voluntários sadios, a meia-vida de eliminação da lamotrigina no estado de equilíbrio aumentou de 26 para 70 horas quando administrada em conjunto com valproato de sódio (aumento de 165%). Portanto, a dose de lamotrigina deverá ser reduzida nesses casos. Reações graves de pele (como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato de sódio. Verificar a bula de lamotrigina para obter informações sobre a dosagem de lamotrigina em casos de administração concomitante com valproato de sódio.

fenobarbital: o valproato de sódio inibe o metabolismo do fenobarbital. A coadministração de valproato (250 mg duas vezes ao dia por 14 dias) com fenobarbital a indivíduos normais (n=6) resultou num aumento de 50% na meia-vida e numa redução de 30% na depuração plasmática do fenobarbital (dose única 60 mg). A fração da dose de fenobarbital excretada inalterada aumentou 50% na presença de valproato de sódio. Há evidências de depressão grave do SNC, com ou sem elevações significativas das concentrações séricas de barbiturato ou de valproato. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade neurológica. Se possível, as concentrações séricas de barbituratos deverão ser determinadas e a dosagem deverá ser reduzida, quando necessário.

fenitoína: o valproato de sódio desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A coadministração de valproato de sódio (400 mg, 3 vezes ao dia) e fenitoína (250 mg), em voluntários sadios (n=7), foi associada com aumento de 60% na fração livre de fenitoína. A depuração plasmática total e o volume aparente de distribuição da fenitoína aumentaram em 30% na presença de valproato de sódio. Há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de valproato de sódio e fenitoína em pacientes com epilepsia. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.

Os níveis dos metabólitos de valproato de sódio podem aumentar caso haja uso concomitante entre fenitoína ou fenobarbital. Portanto, pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hiperamonemia.

primidona: é metabolizada em barbiturato e, portanto, pode também estar envolvida em interação semelhante à do valproato de sódio com fenobarbital.

propofol: uma interação clinicamente significativa entre valproato de sódio e propofol pode ocorrer levando a um aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando coadministrado com valproato de sódio, a dose de propofol deve ser reduzida.

nimodipino: tratamento concomitante de nimodipino com valproato de sódio pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino até 50%.

tolbutamida: em experimentos “*in vitro*”, a fração livre de tolbutamida foi aumentada de 20% para 50% quando adicionada em amostras plasmáticas de pacientes tratados com valproato de sódio. A relevância clínica desse fato é desconhecida.

Canabidiol: em pacientes de todas as idades que recebem concomitantemente valproato e canabidiol com doses de 10 a 25 mg/kg e valproato, estudos clínicos relataram aumentos da ALT três vezes maiores que o limite normal superior em 19% desses pacientes. Interação medicamentosa entre valproato e canabidiol pode resultar em um risco aumentado de elevação das transaminases hepáticas (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O monitoramento hepático adequado deve ser realizado quando o valproato é usado com canabidiol e redução de doses ou descontinuação devem ser consideradas em caso de anomalias significativas dos parâmetros hepáticos.

topiramato e acetazolamida: administração concomitante do valproato de sódio e do topiramato ou acetazolamida foi associada com hiperamonemia, e/ou encefalopatia. Pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonemiaca. A administração concomitante de topiramato com valproato de sódio também foi associada com hipotermia em

pacientes que já haviam tolerado cada medicamento sozinho. O nível sanguíneo de amônia deve ser mensurado em pacientes com relatado início de hipotermia.

varfarina: em um estudo “*in vitro*”, o valproato aumentou a fração não ligada de varfarina em até 32,6%. A relevância terapêutica deste achado é desconhecida; entretanto, testes para monitorização de coagulação deverão ser realizados se o tratamento com valproato de sódio for instituído em pacientes tomando anticoagulantes.

zidovudina: em 6 pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina (100 mg a cada 8 horas) diminuiu em 38% após a administração de valproato de sódio (250 ou 500 mg a cada 8 horas); a meia-vida da zidovudina ficou inalterada.

quetiapina: a coadministração de valproato de sódio e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia.

clozapina: o tratamento concomitante com clozapina e valproato de sódio pode aumentar o risco de neutropenia. Quando essa associação for necessária, é recomendado monitoramento cuidadoso desse paciente.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

paracetamol: o valproato de sódio não apresentou nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando administrado concomitantemente à três pacientes com epilepsia.

lítio: a coadministração de valproato de sódio (500 mg duas vezes ao dia) e lítio (300 mg três vezes ao dia) a voluntários sadios do sexo masculino (n=16) não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.

lorazepam: a administração de lorazepam (1 mg, duas vezes ao dia) concomitante com valproato de sódio (500 mg, duas vezes ao dia) em voluntários homens sadios (n=9) foi acompanhada por uma diminuição de 17% na depuração plasmática do lorazepam.

olanzapina: o valproato de sódio pode diminuir a concentração plasmática de olanzapina.

rufinamida: o valproato de sódio pode aumentar o nível plasmático de rufinamida. Esse aumento é dependente da concentração de valproato de sódio. Deve-se monitorar os pacientes, principalmente crianças uma vez que o efeito é maior nessa população.

Exame laboratorial: o valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação, ou com uma elevação paulatina da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

Ingestão concomitante com outras substâncias: DEPAKENE® não deve ser ingerido com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

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

DEPAKENE® 300 mg: comprimido revestido com aspecto redondo, liso convexo, de cor amarela e odor característico.

DEPAKENE® 500 mg: comprimido revestido com aspecto ovalado, liso, de cor amarela e odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil: a terapia com valproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de epilepsia. O tratamento com valproato de sódio somente deve ser iniciado em crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes. O valproato de sódio deve ser prescrito e dispensado em conformidade com as medidas de prevenção à gravidez, conforme descrito no item 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. Após o médico especialista determinar que a paciente está adequada, preferencialmente, o valproato de sódio deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível utilizar a formulação de liberação prolongada. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

DEPAKENE® é indicado como monoterapia ou terapia adjuvante em crises complexas parciais em pacientes adultos e pediátricos acima de dez anos e em crises de ausência simples e complexa. Como a dosagem de valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações de fenobarbital, carbamazepina e/ou fenitoína podem ser afetadas. Os pacientes devem iniciar a terapia na monoterapia, conversão para monoterapia ou dose a ser acrescentada no tratamento adjuvante com 10 a 15 mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica ótima. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia. Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada, os níveis plasmáticos deverão ser medidos para avaliar se estão ou não dentro dos limites terapêuticos aceitáveis (50 a 100 mcg/mL). Não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses maiores do que 60 mg/kg/dia.

Convulsões parciais complexas (CPC)

Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.

Monoterapia (tratamento inicial): o valproato de sódio não foi estudado sistematicamente como tratamento inicial. A probabilidade de ocorrer trombocitopenia aumenta significativamente com concentração plasmática total de valproato acima de 110 mcg/mL em mulheres e 135 mcg/mL em homens. O benefício de melhor controle das convulsões com doses mais elevadas deve ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de reações adversas.

Conversão para monoterapia: a dose do medicamento antiepiléticos usado concomitantemente, comumente pode ser reduzida em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada quando se começa o tratamento com valproato de sódio, ou adiada em uma ou duas semanas se existir preocupação com a possibilidade de ocorrerem convulsões com a redução. A velocidade e a duração da retirada do medicamento antiepilético concomitante pode ser altamente variável e os pacientes devem ser monitorados durante este período quanto ao aumento da frequência de convulsões.

Tratamento adjuvante: se não for atingida resposta clínica satisfatória, devem-se medir os níveis plasmáticos para se determinar se eles estão ou não dentro da variação terapêutica aceitável (50 a 100 mcg/mL). Nenhuma recomendação sobre a segurança do uso de valproato em doses acima de 60 mg/kg/dia deve ser feita. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.

Em um estudo de tratamento adjuvante de convulsões parciais complexas, no qual os pacientes estavam recebendo tanto carbamazepina quanto fenitoína além do valproato de sódio, não foi necessário ajuste das doses de carbamazepina ou de fenitoína. Entretanto, considerando que o valproato pode interagir com essas substâncias ou outros antiepiléticos comumente administrados, bem como com outros medicamentos, recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepiléticos concomitantes durante a fase inicial do tratamento.

Crises de ausência simples e complexa: a dose inicial recomendada é de 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais, em 5 a 10 mg/kg/dia, até que as convulsões sejam controladas ou até que o aparecimento de efeitos colaterais impeça outros aumentos. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.

Não foi estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentrações séricas e efeito terapêutico. Entretanto, as concentrações séricas terapêuticas do valproato para a maioria dos pacientes com convulsões tipo ausência devem variar de 50 a 100 mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações séricas mais baixas ou mais elevadas.

Na medida em que a dose do valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações sanguíneas do fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas.

O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de DEPAKENE® 15 mg/kg/dia:

Peso(kg)	Dose total diária (mg)	Número de comprimidos de 300mg		
		Primeira Dose do Dia (ex.: 7 horas)	Segunda Dose do Dia (ex.: 15 horas)	Terceira Dose do Dia (ex.: 23 horas)
10-24,9	250	0	0	1
25-39,9	500	1	0	1
40-59,9	750	1	1	1
60-74,9	1000	1	1	2
75-89,9	1250	2	1	2

Interrupção do tratamento: medicamentos antiepiléticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que os recebem para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epilético, seguido de má oxigenação cerebral e risco à vida. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser danoso ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

Recomendações gerais de dosagem

Pacientes idosos: devido a um decréscimo na depuração do valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes.

A dose deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato de sódio devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou líquidos e em pacientes com sonolência excessiva. A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica e na tolerabilidade.

Pacientes com insuficiência renal: pode ser necessária a diminuição de dose em pacientes com insuficiência renal ou aumentar a dose em pacientes sob tratamento de hemodiálise. O ácido valpróico é dialisável (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A dose deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico do paciente.

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação ou com uma elevação gradativa da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥ 110 mcg/mL (mulheres) ou ≥ 135 mcg/mL (homens). O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser avaliado contra a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir possivelmente relacionadas ao valproato de sódio estão exibidas conforme classificação do sistema MedDRA. A frequência de reações adversas está classificada conforme abaixo:

Frequência das Reações Adversas	Parâmetros
$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)	muito comum
$\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	comum (frequente)
$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)	incomum (infrequente)
$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)	rara
$< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)	muito rara
Não pode ser estimada	desconhecida

Sistemas	Frequência	Reação adversa
Alterações congênitas, hereditárias e genéticas		Más formações congênitas e distúrbios de desenvolvimento – ver item 5. Advertências e Precauções.
	Desconhecida	Porfíria aguda
Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Trombocitopenia
	Incomum	Anemia, anemia hipocrômica, leucopenia, trombocitopenia púrpura.
	Desconhecida	Agranulocitose, deficiência de anemia folato, anemia macrocítica, anemia aplástica, falência da medula óssea, eosinofilia, hipofibrinogenemia, linfocitose, macrocitose, pancitopenia, inibição da agregação plaquetária.
Investigações	Comum	Aumento de peso, perda de peso.
	Incomum	Aumento da alanina aminotransferase ¹ , aumento do aspartato aminotransferase ¹ , aumento creatinina sanguínea, diminuição de folato sanguíneo, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo ¹ , aumento de ureia sanguínea, aumento do nível de droga,

		anormalidade de testes de função do fígado ¹ , aumento de iodo ligado à proteína, diminuição da contagem de glóbulos brancos.
	Desconhecida	Forma adquirida ou pseudo-anomalia de Pelger-Huët ¹⁴
		Aumento de bilirrubina sérica ¹ , diminuição de carnitina, anormalidade do teste de função da tireoide.
Alteração do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência, tremor
	Comum	Amnesia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia, alteração da fala.
	Incomum	Afasia, incoordenação motora, disartria, distonia, encefalopatia ² , hipercinesia, hiperreflexia, hipertonia, hipoestesia, hiporreflexia, convulsão ³ , estupor, discinesia tardia, alteração na visão.
	Desconhecida	Asterixis, atrofia cerebelar ⁴ , atrofia cerebral ⁴ , desordem cognitiva, coma, desordem extrapiramidal, distúrbio de atenção, deficiência da memória, parkinsonismo, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras prejudicadas, sedação ⁵
Alteração do labirinto e ouvido	Comum	Zumbido no ouvido
	Incomum	Surdez ⁶ , distúrbio auditivo, hiperacusia, vertigem.
	Desconhecida	Dor de ouvido
Alteração respiratória, torácica e mediastino	Incomum	Tosse, dispneia, disfonia, epistaxe.
	Desconhecida	Efusão pleural
Alteração gastrointestinal	Muito comum	Náusea ⁷
	Comum	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia ⁷ , flatulência, vômitos ⁷ .
	Incomum	Incontinência anal, alteração anorretal, mau hálito, boca seca, disfagia, eructação, sangramento gengival, glossite, hematêmese, melena, pancreatite ⁸ , tenesmo retal, hipersecreção salivar.
	Desconhecida	Distúrbios gengivais, hipertrofia gengivais, aumento da glândula parótida.
Alteração urinária e renal	Incomum	Hematúria, urgência em urinar, poliúria, incontinência urinária.
	Desconhecida	Enurese, síndrome Fanconi ⁹ , falência renal, nefrite túbulo-intersticial.
Alteração nos tecidos e pele	Comum	Alopecia ¹⁰ , equimose, prurido, <i>rash</i> cutâneo.
	Incomum	Acne, Angioedema, dermatite esfoliativa, pele seca, eczema, eritema nodoso, hiperidrose, alteração na unha, petéquias, seborreia.
	Desconhecida	Vasculite cutânea, síndrome de hipersensibilidade sistêmica a drogas (Síndrome DRESS ou SHSD), eritema multiforme, alteração do cabelo, Hiperpigmentação, alteração do leito ungueal, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
Alteração tecidos conectivos e muscular esquelético	Incomum	Espasmo muscular, convulsão muscular, fraqueza muscular.
	Desconhecida	Diminuição da densidade óssea, dor óssea, osteopenia, osteoporose, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico.

Alteração endócrina	Desconhecida	Hiperandrogenismo ¹¹ , hipotireoidismo, secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
Alteração do metabolismo e nutrição	Comum	Diminuição do apetite, Aumento do apetite.
	Incomum	Hipercalcemia, hipernatremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipoproteinemia.
	Desconhecida	Deficiência de biotina, dislipidemia, hiperamonemia, Hipocarnitinemia (ver itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), resistência à insulina, obesidade.
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum	Hemangioma de pele
	Desconhecida	Síndrome mielodisplástica
Desordens vasculares	Incomum	Hipotensão ortostática, palidez, desordem vascular periferal, vasodilatação.
Alterações gerais e condições de administração local	Muito comum	Astenia
	Comum	Alteração na marcha, edema periférico.
	Incomum	Dor no peito, edema facial, pirexia.
	Desconhecida	Hipotermia
Alteração hepatobiliar	Desconhecida	Hepatotoxicidade
Alteração na mama e sistema reprodutivo	Incomum	Amenorreia, dismenorreia, disfunção erétil, menorragia, alteração menstrual, metrorragia, hemorragia vaginal.
	Desconhecida	Aumento das mamas, galactorréia, infertilidade masculina ¹² , menstruação irregular, ovário policístico.
Alteração psiquiátrica	Comum	Sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo, pensamento anormal.
	Incomum	Agitação, ansiedade, apatia, catatonia, delírio, humor eufórico, alucinação, hostilidade, transtorno de personalidade.
	Desconhecida	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de aprendizagem, transtorno psicótico.
Alteração cardíaca	Incomum	Bradicardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia.
Alteração nos olhos	Comum	Ambliopia, diplopia
	Incomum	Cromatopsia, olho ressecado, distúrbio ocular, dor nos olhos, desordem da lacrimal, miose, fotofobia, deficiência visual.
Alteração do sistema imunológico	Desconhecida	Reação anafilática, hipersensibilidade.
Infecção e infestações	Comum	Infecção
	Incomum	Bronquite, furúnculo, gastroenterite, herpes simples, gripe, rinite, sinusite.
	Desconhecida	Otite média, pneumonia, infecção do trato urinário.

Lesão, intoxicação e complicações processuais	Comum	Lesão
---	-------	-------

- 1 Pode refletir em uma potencial hepatotoxicidade séria.
 - 2 Encefalopatia com ou sem febre foi identificada pouco tempo após a introdução de monoterapia com valproato de sódio sem evidência de disfunção hepática ou altos níveis plasmáticos inapropriados de valproato. Apesar da recuperação ser efetiva com a descontinuação do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamônica, particularmente em pacientes com distúrbio do ciclo de ureia subjacente. Encefalopatia na ausência de níveis elevados de amônia também foi observada.
 - 3 Considerar crises graves e verificar item 5. Advertências e Precauções.
 - 4 Reversíveis e irreversíveis. Atrofia cerebral também foi observada em crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente uterino que levou a diversas formas de eventos neurológicos, incluindo atrasos de desenvolvimento e prejuízo psicomotor.
 - 5 Observado que pacientes recebendo somente valproato de sódio mas ocorreu em sua maioria em pacientes recebendo terapia combinada. Sedação normalmente diminui após a redução de outros medicamentos antiepilépticos.
 - 6 Reversíveis ou irreversíveis.
 - 7 Esses efeitos são normalmente transitórios e raramente requerem descontinuação da terapia.
 - 8 Inclui pancreatite aguda, incluindo fatalidades.
 - 9 Observada primariamente em crianças.
 - 10 Reversíveis.
 - 11 Com eventos aumentados de hirsutismo, virilismo, acne, alopecia de padrão masculino, andrógeno.
 - 12 Incluindo azoospermia, análise de sêmen anormal, diminuição da contagem de espermatozoides, morfologia anormal dos espermatozoides, aspermia e diminuição da motilidade dos espermatozoides.
 - 13 Casos isolados de morfologia adquirida de Pelger-Huet.
- Reconhecer isso é crucial para a descontinuação dos valproatos, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.
- 14 Casos isolados de anomalia adquirida de Pelger-Huet. Reconhecer isso é crucial para a descontinuação do ácido valproico / valproato, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.

População pediátrica

O perfil de segurança do valproato na população pediátrica é comparável ao dos adultos, mas alguns efeitos adversos as reações são mais graves ou observadas principalmente na população pediátrica. Existe um risco particular de lesão hepática grave em bebês e crianças pequenas, especialmente com idade inferior a três anos. Crianças pequenas também estão em risco particular de pancreatite. Esses riscos diminuem com o aumento da idade (consulte a Seção 5).

Transtornos psiquiátricos, como agressão, agitação, perturbação da atenção, comportamento anormal, hiperatividade psicomotora e distúrbio de aprendizagem são observados principalmente na população pediátrica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

Notificar as suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante, pois permite o monitoramento contínuo do risco-benefício do medicamento. Solicitamos a todos os profissionais de saúde que notifiquem qualquer suspeita de reação adversa à empresa e através do sistema de notificações da vigilância sanitária.

Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses de valproato de sódio acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes têm se recuperado de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/mL.

A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKENE® pode resultar em hipernatremia quando administradas em doses acima do recomendado.

Em caso de superdosagem de valproato resultando em hiperamonemia, a carnitina pode ser administrada por via intravenosa para tentar normalizar os níveis de amônia.

Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada à proteína é alta e hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significativa remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou emese varia com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário.

O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o SNC. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepiléticos do valproato de sódio, deve ser usada com cautela.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0553.0315

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo - SP
CNPJ 56.998.701/0001-16

Produzido por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro – RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

ABBOTT CENTER

Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

BU 31

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/10/2025.





Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

Histórico de alterações do texto de bula – DEPAKENE®

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 da petição	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/10/2025	Versão Atual	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
21/11/2024	1591250/24-2	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
17/07/2024	0978375/24-6	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

									AMB X 100 ML + COP
21/06/2024	0849071/24-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS III) DIZERES LEGAIS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
17/04/2024	0488262/24-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
10/04/2024	0453981241	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
21/03/2024	0350217246	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

		Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
20/03/2024	Versão Atual	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
11/10/2023	1085689239	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
05/04/2023	0355228/23-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

									AMB X 100 ML + COP
20/06/2022	4310866/22-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	4. CONTRAINDICAÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
18/03/2022	1182413/22-6	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
28/01/2022	0360510/22-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
13/12/2021	6204927/21-3	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

		publicação no Bulário RDC 60/12							50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
09/12/2021	5042168/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	1. INDICAÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III) Dizeres legais	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
09/04/2021	1359091/21-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
18/02/2020	0498719/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações no item: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
10/01/2020	0092505/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS no item: 5. Advertências e precauções	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

		RDC 60/12							50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
23/10/2019	2567034/19-4	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS no item: 5. Advertências e precauções	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
15/03/2019	0230488/19-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
15/06/2018	0481063/18-5	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar III) Dizeres legais	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
29/03/2018	0247278/18-3	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

27/04/2017	0732965/17-2	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 5. Advertências e Precauções ▪ 6. Interações Medicamentosas ▪ 8. Posologia e Modo de usar ▪ 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
25/11/2016	2525758/16-7	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
03/08/2016	2146843/16-5	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 8. Posologia e modo de usar ▪ 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
02/03/2016	1321888/16-3	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 4. Contraindicações ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 8. Posologia e modo de usar Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
02/10/2015	0879045/15-1	10451 - MEDICAMEN	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

		TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					itens: ▪ I. Identificação do medicamento ▪ 4. Contraindicações ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 7. Cuidados de armazenamento do medicamento ▪ 8. Posologia e modo de usar ▪ 9. Reações adversas Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.		300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
07/05/2015	0402906/15-2	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 4. Contraindicações ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 8. Posologia e modo de usar ▪ 9. Reações adversas Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.	VP	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
01/07/2014	0517952/14-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 9. Reações adversas ▪ 10. Superdose	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
22/08/2013	0700583/13-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 2. Resultados de eficácia	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
 Rua Michigan, 735
 São Paulo, Brasil
 CEP: 04566-905
 T: (11) 5536-7000

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					4. Contraindicações 5. Advertências e precauções		500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
03/06/2013	0435738/13-8	10458 - MEDICAMEN TO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	1ª submissão no Bulário Eletrônico e alteração do farmacêutico responsável nos Dizeres Legais	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Depakene[®]
(ácido valproico)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Cápsulas

250mg



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DEPAKENE®
ácido valproico 250mg

APRESENTAÇÕES

DEPAKENE® (ácido valproico) cápsula de 250 mg: embalagem com 25 ou 50 cápsulas.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de DEPAKENE® 250 mg contém:

ácido valproico..... 250 mg

Excipientes: óleo de milho, propilparabeno (E216), metilparabeno (E218), glicerol, água purificada, dióxido de titânio, gelatina, corante amarelo crepúsculo e óleo mineral.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Epilepsia: DEPAKENE® (ácido valproico) é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.

DEPAKENE® também é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência.

Ausência simples é definida como breve obscurecimento sensorial ou perda de consciência, acompanhada de um certo número de descargas epiléticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os estudos descritos neste item foram conduzidos com divalproato de sódio oral.

Epilepsia

Crises Parciais Complexas (CPC)

A eficácia do divalproato de sódio na redução da incidência de crises parciais complexas (CPC) que ocorrem de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises foi estabelecida em dois ensaios controlados usando divalproato de sódio comprimidos revestidos.

Em um estudo multicêntrico, placebo-controlado, empregado como terapia adjuvante, 144 pacientes que continuaram a apresentar oito ou mais CPCs durante oito semanas, por um período de oito semanas de monoterapia com doses de fenitoína ou carbamazepina suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas no "intervalo terapêutico", foram randomizados para receber, em adição às suas medicações antiepiléticas originais, divalproato de sódio ou placebo.

Pacientes foram escolhidos ao acaso para prosseguir os estudos por um total de 16 semanas. A Tabela 1 descreve os achados.

Tabela 1 Estudo de Terapia Adjuvante Incidência Média de CPC por 8 semanas			
Tratamento ADD-ON	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência Experimento
Divalproato de sódio	75	16,0	8,9*
Placebo	69	14,5	11,5
*Redução estatisticamente significativa no início maior para divalproato de sódio do que em placebo no nível $p \leq 0,05$.			

A Figura 1 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução das taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y no estudo de tratamento adjuvante. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento efetivo é deslocada para a esquerda da curva do placebo. O resultado demonstrou que a proporção de pacientes que atingiram um determinado nível de melhora com divalproato de sódio foi consistentemente maior do que os pacientes que usaram placebo. Por exemplo, 45% dos pacientes tratados com divalproato de sódio tiveram uma redução na taxa de CPCs maior ou igual a 50%, comparado a 23% de melhora para os pacientes que usaram placebo.

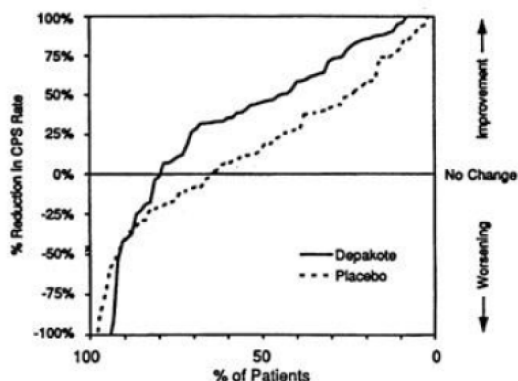


Figura 1

O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepiléptica. O estudo comparou a incidência de CPCs entre os pacientes randomizados para receber altas ou baixas doses de tratamento. Os pacientes foram selecionados para participarem dos estudos somente se:

- 1) apresentaram duas ou mais CPCs por quatro semanas, durante um período de oito a doze semanas de monoterapia com doses adequadas de antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona); e
- 2) pacientes que passaram por uma transição de duas semanas bem-sucedida para divalproato de sódio.

Os pacientes foram então submetidos à ingestão das doses determinadas, com diminuição gradual da medicação antiepiléptica concomitante, por um período de 22 semanas. Porém, menos de 50% dos pacientes finalizaram os estudos. Nos pacientes convertidos à monoterapia com divalproato de sódio, a média total das concentrações de ácido valproico / valproato durante a monoterapia foram de 71 e 123 mcg/mL para a dose baixa e dose alta, respectivamente. A Tabela 2 apresenta os achados para todos os pacientes randomizados que passaram por pelo menos uma avaliação pós-randomização.

Tabela 2 Estudo Monoterápico Incidência Média de CPC em 8 semanas			
Tratamento	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência na Fase de Randomização
Dose alta de divalproato de sódio	131	13,2	10,7*
Dose baixa de divalproato de sódio	134	14,2	13,8
* Redução estatisticamente significativa no início maior para a dose alta do que para a dose baixa no nível $p \leq 0,05$.			

A Figura 2 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução nas taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y do estudo monoterápico. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento mais efetivo é deslocada para a esquerda da curva que demonstra um tratamento menos efetivo. Os resultados mostraram que a redução na incidência de CPCs foi significativamente maior quando administrada altas doses de divalproato de sódio. Por exemplo, quando da alteração da monoterapia de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou primidona para administração de doses elevadas de divalproato de sódio como monoterapia, 63% dos pacientes sofreram nenhuma alteração ou uma redução de taxas de epilepsia parcial complexa, em comparação com 54% dos pacientes que receberam doses mais baixas de divalproato de sódio.

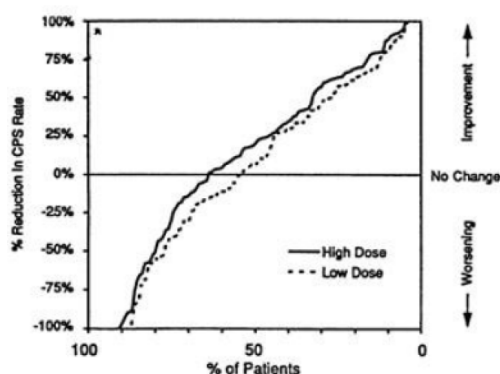


Figura 2

Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50mg/kg/dia em média, tiveram pelo menos um valor $\leq 75 \times 10^9$ plaquetas por litro. Aproximadamente metade dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado e o retorno da contagem normal das plaquetas. Nos pacientes restantes, a contagem de plaquetas normalizou-se com a continuidade do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia aparece aumentar significativamente em concentrações de ácido valproico / valproato ≥ 110 mcg/mL em mulheres ou ≥ 135 mcg/mL em homens.

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico com ácido valproico / valproato em pacientes idosos com demência (idade média=83 anos de idade), as doses foram aumentadas em 125 mg/dia para uma dose alvo de 20 mg/kg/dia. Uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam ácido valproico / valproato apresentou

sonolência, comparados ao placebo e embora não estatisticamente significativa, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devido à sonolência foram também significativamente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade), houve consumo nutricional reduzido associado e perda de peso. Houve uma tendência dos pacientes que apresentaram esses eventos de ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de ácido valproico / valproato e maior ureia sanguínea.

Ácido valpróico é contraindicado durante a gravidez, a menos que não exista tratamento alternativo adequado.

Ácido valpróico é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar, a menos que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas.

Referências Bibliográficas: caso haja interesse em conhecer as referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento, por favor, entre em contato com nosso Serviço de Atendimento ao Consumidor – Abbott Center através do telefone 0800 7031050.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ácido valproico é um ácido carboxílico. Outro nome deste composto é 2-ácido propilpentanoico, 2-ácido propilaléico e n-ácido dipropilacético. O ácido valproico (pKa 4,8) é um líquido incolor com odor característico. Ele é pouco solúvel em água (1,3 mg/mL) e muito solúvel em solventes orgânicos. A sua fórmula empírica é $C_8H_{16}O_2$ e seu peso molecular é 144.

Farmacodinâmica

O ácido valproico se dissocia no íon ácido valproico / valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade: doses orais equivalentes dos produtos DEPAKOTE® e DEPAKENE® cápsulas liberam quantidades equivalentes de íon ácido valproico / valproato sistemicamente. Embora a taxa de absorção do íon ácido valproico / valproato possa variar de acordo com a formulação administrada (líquida, sólida ou sprinkle), as condições de uso (jejum ou pós-prandial) e métodos de administração (isto é, se o conteúdo das cápsulas é espalhado nos alimentos ou se as cápsulas são ingeridas intactas), estas diferenças poderão ter uma menor importância clínica sob as condições do estado de equilíbrio alcançado em uso crônico no tratamento da epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos de ácido valproico / valproato no $T_{máx}$ e $C_{máx}$ possam ser importantes no início do tratamento. Por exemplo, em estudos de dose única, o efeito dos alimentos tem uma maior influência na taxa de absorção do comprimido (aumento em $T_{máx}$ de 4 para 8 horas) do que na absorção de cápsulas sprinkle (aumento em $T_{máx}$ de 3,3 para 4,8 horas). Enquanto a taxa de absorção a partir do trato gastrointestinal e a flutuação das concentrações plasmáticas de ácido valproico / valproato variam com o regime de dose e formulação, a eficácia do ácido valproico / valproato como anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma a quatro vezes ao dia, assim como estudos em modelos de epilepsias em primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da convulsão e que as diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de ácido valproico / valproato não tem consequências conhecidas do ponto de vista clínico. Não é conhecido se as taxas de absorção influenciam a eficácia do ácido valproico / valproato no tratamento da mania ou no tratamento da enxaqueca. A coadministração de produtos contendo ácido valproico / valproato com alimentos e a substituição entre as várias formas farmacêuticas de

divalproato de sódio e ácido valproico provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia. No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização do estado clínico e concentração plasmática do ácido valproico / valproato.

Distribuição:

Ligação às proteínas: a ligação do ácido valproico / valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40 mcg/mL para 18,5% com concentração de 130 mcg/mL. A ligação proteica do ácido valproico / valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros medicamentos (por exemplo, ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o ácido valproico / valproato pode deslocar algumas drogas ligadas às proteínas (por exemplo: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida).

Distribuição no SNC: as concentrações de ácido valproico / valproato no fluido cerebroespinal aproximam-se das concentrações de ácido valproico / valproato não ligado às proteínas no plasma (aproximadamente 10% da concentração total).

Transferência placentária:

O ácido valproico / valproato atravessa a barreira placentária em espécies animais e em humanos:

- Em espécies animais, o valproato atravessa a placenta, numa extensão similar como em humanos.
- Em humanos, várias publicações avaliaram a concentração de ácido valproico / valproato no cordão umbilical de neonatos no parto. A concentração sérica de ácido valproico / valproato no cordão umbilical, que é representativa da concentração sérica nos fetos, foi semelhante ou ligeiramente superior à das mães.

Metabolismo: ácido valproico / valproato é metabolizado quase totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob o regime de monoterapia, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como conjugado glucoronídeo. Beta-oxidação mitocondrial é outra via metabólica importante, contribuindo tipicamente com mais de 40% da dose. Usualmente, menos de 15 a 20% da dose é eliminada por outros mecanismos oxidativos. Menos de 3% de uma dose administrada é excretada de forma inalterada pela urina. A relação entre dose e concentração total de ácido valproico / valproato não é linear, a concentração não aumenta proporcionalmente com a dose, mas aumenta numa extensão menor, devido às proteínas plasmáticas de ligação que se saturam. A cinética do medicamento não ligado é linear.

Eliminação: a eliminação do divalproato de sódio e de seus metabólitos ocorre principalmente na urina, em uma menor quantidade nas fezes e no ar expirado. Uma pequena quantidade de medicamento não metabolizado é excretada na urina. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o ácido valproico / valproato total são de 0,56 L/h/1,73 m² e 11 L/1,73 m², respectivamente. As médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o ácido valproico / valproato livre são de 4,6 L/h/1,73 m² e 92 L/1,73 m², respectivamente. A meia vida terminal média para a monoterapia com ácido valproico / valproato, varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000 mg. As estimativas citadas aplicam-se principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes tomando medicamentos antiepiléticos indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o ácido valproico / valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do ácido valproico / valproato, a monitorização das concentrações dos antiepiléticos deverá ser mais rigorosa sempre que um outro antiepilético for introduzido ou retirado.

Populações especiais

Neonatos: em recém-nascidos e crianças com até 2 meses de idade, a depuração do ácido valproico / valproato está diminuída em comparação com os adultos. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferase e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do ácido valproico / valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças abaixo de dez dias variou de 10 a 67 horas em comparação com uma variação de 7 a 13 horas em crianças maiores que dois meses.

Crianças: pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) tem depurações 50% mais altas em relação aos adultos, expressas em peso (isto é, mL/min/kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças e adolescentes têm parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos.

Com base na literatura publicada, em pacientes pediátricos com idade inferior a 10 anos, a depuração sistêmica de ácido valproico / valproato varia com a idade.

Em crianças de 2 a 10 anos, a depuração de ácido valproico / valproato é 50% maior do que em adultos.

Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem uma capacidade diminuída de eliminação de ácido valproico / ácido valproico / valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de ácido valproico / valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos.

Gênero: não há diferenças no clearance da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal entre homens e mulheres ($4,8 \pm 0,17$ e $4,7 \pm 0,07$ L/h/1,73m², respectivamente).

Etnia: os efeitos da etnia sobre a cinética do ácido valproico / valproato não foram estudados.

Doenças hepáticas: Doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de ácido valproico / valproato. Em um estudo, a depuração de ácido valproico / valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, a meia-vida de ácido valproico / valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de ácido valproico / valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). A monitorização das concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais.

Doenças renais: uma pequena redução (27%) na depuração de ácido valproico / valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 10 mL/minuto). No entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de ácido valproico / valproato em torno de 20%. A ligação proteica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa. Para mais orientações consultar o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é a concentração não linear de ácido valproico / valproato ligado à proteína, o qual afeta a depuração da substância. Então, o monitoramento do ácido valproico / valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de ácido valproico / valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40 mcg/mL para 18,5% em 130 mcg/mL. Frações livres maiores do que as esperadas podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.

Epilepsia: o intervalo terapêutico na epilepsia é comumente considerado entre 50 e 100 mcg/mL de ácido valproico / valproato total, embora alguns pacientes possam ser controlados com menores ou maiores concentrações plasmáticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DEPAKENE® é contraindicado para menores de 10 anos de idade.

DEPAKENE® é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao ácido valproico ou aos demais componentes da fórmula do produto;

- Doença hepática ou disfunção hepática significativa;
- Conhecida desordem na mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG; ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada à POLG;
- Distúrbios do ciclo da ureia (DCU);
- Pacientes com porfiria;
- Deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida com hipocarnitinemia não corrigida.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:

Testes laboratoriais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se a contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente. Antes de cirurgias eletivas, recomenda-se que os pacientes que estão recebendo ácido valproico sejam monitorados com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação.

Recomendações: evidências de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/coagulação é um indicativo para a redução da dose ou interrupção da terapia.

Uma vez que o ácido valproico pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de induzir enzimas, determinações periódicas da concentração plasmática de ácido valproico / valproato e medicamentos concomitantes são recomendadas durante a terapia inicial. O ácido valproico é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Foram relatadas alterações nos testes da função da tireoide associadas ao uso de ácido valproico / valproato. Desconhece-se o significado clínico desse fato.

Há estudos “*in vitro*” que sugerem que o ácido valproico / valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV em certas condições experimentais. A consequência clínica, se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas “*in vitro*” é incerta para pacientes recebendo terapia antirretroviral supressiva máxima. Entretanto, estes dados devem ser levados em consideração ao se interpretar os resultados da monitorização regular da carga viral em pacientes infectados pelo HIV recebendo ácido valproico ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.

A frequência de efeitos adversos (particularmente o aumento das enzimas hepáticas e trombocitopenia) podem ser dose-relativos. O benefício terapêutico que pode acompanhar as doses mais altas deve, portanto, ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de efeitos adversos.

Parece prudente não usar ácido valproico em pacientes com traumatismo craniano agudo para profilaxia de convulsões pós-traumáticas até informações adicionais disponíveis.

Hepatotoxicidade/Disfunção hepática:

Condições de ocorrência: casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo ácido valproico. Estes incidentes usualmente ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento. Deve-se ter muito cuidado quando ácido valproico for administrado em pacientes com história anterior de doença hepática. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, pacientes com doenças metabólicas congênitas incluindo distúrbios mitocondriais, como deficiência de carnitina, distúrbios do ciclo da ureia, mutações no gene POLG (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica, podem ter um risco particular. A experiência tem demonstrado que crianças abaixo de dois anos de idade apresentam um risco consideravelmente maior de desenvolver hepatotoxicidade fatal, especialmente aquelas com condições anteriormente mencionadas. Quando o ácido valproico for usado neste grupo de pacientes, deverá ser administrado com extremo cuidado e como agente único.

Os benefícios da terapia (controle da convulsão) devem ser avaliados em relação aos riscos. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal decresce consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos.

Sinais sugestivos: hepatotoxicidade grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômito. Em pacientes com epilepsia, a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas.

Deteção: testes de função hepática deverão ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos frequentes após iniciado, especialmente durante os primeiros seis meses, de terapia em pacientes de risco (consulte o item 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). No entanto, os médicos não devem confiar totalmente na bioquímica sérica, uma vez que estes exames nem sempre apresentam alterações, sendo, portanto, fundamental a obtenção de história clínica e realização de exames físicos cuidadosos.

O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção hepática significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção hepática progrediu apesar da descontinuação do medicamento.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática cada 6 meses.

Pacientes com suspeita ou conhecida doença mitocondrial: insuficiência hepática aguda induzida por ácido valproico / valproato e mortes relacionadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.

Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado a encefalopatia inexplicável, epilepsia refrataria (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.

Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o ácido valproico deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com ácido valproico para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Pancreatite: casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam ácido valproico. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos com rápida progressão dos sintomas iniciais a óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com ácido valproico / valproato. Pacientes e responsáveis devem ser advertidos que dor abdominal, náusea, vômito e/ou anorexia, podem ser sintomas de pancreatite, requerendo avaliação médica imediata. Se for diagnosticada pancreatite, o ácido valproico deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepiléticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepiléticos foi observado logo uma semana após o início do tratamento medicamentoso com os antiepiléticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. O risco relativo de comportamento ou pensamentos suicidas foi maior em estudos clínicos

para epilepsia do que em estudos para condições psiquiátricas ou outras, porém as diferenças com relação ao risco absoluto tanto para epilepsia quanto para indicações psiquiátricas foram similares. Qualquer um que leve em consideração a prescrição do ácido valproico ou qualquer outro antiepiléptico deve levar em conta, o risco de comportamento ou pensamentos suicidas com o risco da doença não tratada. Epilepsia e muitas outras doenças para as quais os antiepilépticos são prescritos estão associadas com morbidade e um aumento no risco de comportamento e pensamentos suicidas. Caso o comportamento e os pensamentos suicidas surjam durante o tratamento, o prescritor deve considerar se o aparecimento destes sintomas em qualquer paciente pode estar relacionado à doença que está sendo tratada. Pacientes e responsáveis devem ser informados que os antiepilépticos aumentam o risco de comportamento e pensamentos suicidas e aconselhados sobre a necessidade de estarem alerta para surgimento ou piora dos sinais e sintomas de depressão, qualquer mudança incomum de humor ou comportamento, ou o surgimento de comportamento e pensamentos suicidas ou pensamentos sobre automutilação. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: o uso concomitante de ácido valproico com antibióticos carbapenêmicos não é recomendado.

Trombocitopenia: a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. Em um estudo clínico de ácido valproico como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50 mg/kg/dia, em média, apresentaram pelo menos um valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9 /L$. Aproximadamente metade desses pacientes tiveram o tratamento descontinuado, com retorno das contagens de plaquetas ao normal. Nos pacientes remanescentes, as contagens de plaquetas normalizaram-se mesmo com a continuação do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia pareceu aumentar significativamente em concentrações totais de ácido valproico / valproato ≥ 110 mcg/mL (mulheres) ou ≥ 135 mcg/mL (homens). O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Uso em pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo:

Um estudo observacional retrospectivo sugere um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de homens tratados com ácido valproico / valproato nos 3 meses anteriores à concepção em comparação com o risco naqueles nascidos de homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam (ver seção de Gravidez).

O estudo não avaliou o risco de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças filhas de pais que pararam de usar ácido valproico / valproato mais de 3 meses antes da concepção.

O paciente do sexo masculino deve ser orientado:

- Não doar esperma durante o tratamento e durante 3 meses após a interrupção do tratamento;
- Da necessidade de consultar o seu médico para discutir opções alternativas de tratamento, assim que planeja ter um filho e antes de interromper a contracepção;
- Que ele e a sua parceira devem contatar o seu médico para aconselhamento em caso de gravidez se ele tiver utilizado ácido valproico / valproato nos 3 meses anteriores à concepção; e
- O tratamento em pacientes do sexo masculino deve ser iniciado e supervisionado por um especialista no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca.

O tratamento em pacientes do sexo masculino deve ser iniciado e supervisionado por um especialista no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca.

Há necessidade de revisões regulares por parte do médico para avaliar se o ácido valproico / valproato continua a ser o tratamento mais adequado para o paciente e discutir alternativas de tratamento adequadas com o paciente. Isto é particularmente importante se o paciente do sexo masculino estiver planejando conceber um filho e, neste caso, antes de interromper a contracepção.

Apesar das limitações do estudo, por precaução, o prescritor deve informar os doentes do sexo masculino deste risco potencial e considerar se o ácido valproico / valproato continua a ser o tratamento mais adequado.

Os prescritores devem discutir com a paciente a necessidade de contracepção eficaz, inclusive para a parceira, durante o uso de ácido valproico / valproato e por 3 meses após a interrupção do tratamento.

O responsável pela comercialização do medicamento fornece materiais educativos aos profissionais de saúde. Um guia do paciente deve ser fornecido a todos os homens com potencial reprodutivo que usam ácido valproico / valproato.

Hiperamonemia: foi relatada hiperamonemia em associação com a terapia com ácido valproico e pode estar presente apesar dos testes de função hepática normais. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicada e vômito ou mudanças no status mental, a encefalopatia hiperamonêmica deve ser considerada e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia. Se a amônia estiver elevada, a terapia com ácido valproico deve ser descontinuada. Intervenções apropriadas para o tratamento da hiperamonemia deve ser iniciada, e os pacientes devem ser submetidos a investigação para determinar as desordens do ciclo da ureia.

Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com ácido valproico deve ser considerada.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU) e risco de Hiperamonemia: foi relatada encefalopatia hiperamonêmica, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com ácido valproico / valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia, um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência de ornitina-transcarbamilase. Antes de iniciar o tratamento com ácido valproico, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:

- 1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardo mental inexplicável, ou história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
- 2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia, episódios de irritabilidade extrema, ataxia, baixos níveis de nitrogênio de ureia sanguínea, evacuação proteica;
- 3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);
- 4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica inexplicável durante o tratamento com ácido valproico / valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com ácido valproico / valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES e item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – subitens Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato; Pacientes com risco de hipocarnitinemia e Hepatotoxicidade/Disfunção hepática).

Pacientes com risco de hipocarnitinemia:

A administração de ácido valproico / valproato pode desencadear a ocorrência ou agravamento de hipocarnitinemia que pode resultar em hiperamonemia (que pode levar a encefalopatia hiperamonêmica). Outros sintomas como toxicidade hepática, hipoglicemia hipocetótica, miopatia incluindo cardiomiopatia, rabdomiólise e síndrome de Fanconi foram observados, principalmente em pacientes com fatores de risco para hipocarnitinemia ou hipocarnitinemia pré-existente. O ácido valproico / valproato pode diminuir os níveis de carnitina no sangue e nos tecidos e, portanto, prejudicar o metabolismo mitocondrial, incluindo o ciclo mitocondrial da ureia. Pacientes com risco aumentado de hipocarnitinemia sintomática quando tratados com ácido valproico / valproato incluem pacientes com distúrbios metabólicos, como distúrbios mitocondriais relacionados à carnitina (consulte também Advertências para pacientes com doença mitocondrial conhecida ou suspeita e distúrbios do ciclo da ureia e risco de hiperamonemia), deficiência na ingestão nutricional de carnitina, pacientes com menos de 10 anos de idade, uso concomitante de medicamentos conjugados com pivalato ou de outros antiepiléticos.

Os pacientes devem ser alertados para relatar imediatamente quaisquer sinais de hiperamonemia, como ataxia, alteração da consciência, vômitos, para investigação adicional. A suplementação de carnitina deve ser considerada quando forem observados sintomas de hipocarnitinemia.

Pacientes com deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida e corrigida para hipocarnitinemia devem ser tratados com ácido valproico / valproato somente se os benefícios do tratamento com ácido valproico / valproato superarem os riscos nesses pacientes e não houver alternativa terapêutica adequada. Nesses pacientes, deve ser implementado monitoramento rigoroso para recorrência de hipocarnitinemia.

Pacientes com deficiência de carnitina palmitoiltransferase (CPT) tipo II subjacente devem ser alertados sobre o maior risco de rabdomiólise ao tomar ácido valproico / valproato. A suplementação de carnitina deve ser considerada nesses pacientes. (veja também os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, 9. REAÇÕES ADVERSAS e 10. SUPERDOSE).

Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômito. Hipotermia também pode ser uma manifestação de hiperamonemia. Em muitos casos, os sintomas e sinais diminuem com a descontinuação de uma das drogas. Este evento adverso não está relacionado com uma interação farmacocinética. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada a hiperamonemia.

Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial hepática reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e ácido valproico pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis.

Hipotermia: definida como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35°C tem sido relatada em associação com a terapia com ácido valproico em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e ácido valproico / valproato concomitantes após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do ácido valproico / valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. Monitoramento e avaliação clínica devem incluir a análise dos níveis de amônia no sangue.

Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon ácido valproico / valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo

psicomotor e atraso no desenvolvimento, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao ácido valproico / valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reações adversas cutâneas graves e Angioedema: reações adversas cutâneas graves (SCARs), também conhecida como síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), eritema multiforme e angioedema, foram relatadas em associação com o tratamento com ácido valproico / valproato. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e monitorados de perto. Caso sejam observados sinais de SCAR ou angioedema, é necessária uma avaliação imediata e o tratamento deve ser interrompido se o diagnóstico de SCAR ou angioedema for confirmado.

Este medicamento contém propilparabeno E216 e metilparabeno E218 que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Agravamento das convulsões: assim como outras drogas antiepilépticas, alguns pacientes ao invés de apresentar uma melhora no quadro convulsivo, podem apresentar uma piora reversível da frequência e severidade do quadro convulsivo (incluindo o estado epilético) ou também o aparecimento de novos tipos de convulsões com ácido valproico / valproato. Em caso de agravamento das convulsões, os pacientes devem consultar o seu médico imediatamente.

Produtos contendo estrogênio: O ácido valproico / valproato não reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais. (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)

Carcinogênese: Foram conduzidos estudos de dois anos de duração de carcinogenicidade em camundongos e ratos os quais receberam doses orais de ácido valproico / valproato de 80 e 160 mg/kg/dia (que são as doses máximas toleradas nestas espécies, mas inferiores à dose máxima recomendada em humanos com base na área da superfície corporal). Foram observados fibrossarcomas em ratos machos e carcinoma hepatocelular e adenomas bronquíolo alveolares em camundongos machos em incidência ligeiramente superior do que os estudos controles simultâneos, mas comparáveis ao dados históricos de controle.

Mutagênese: estudos com ácido valproico / valproato, usando sistemas bacterianos “in vitro” (teste de AMES) não evidenciaram potencial mutagênico, efeitos letais dominantes em camundongos, nem aumento na frequência de aberrações cromossômicas (SCE, *sister-chromatide exchange*) em um estudo citogenético “in vivo” em ratos. O ácido valproico / valproato não foi mutagênico em bactérias (teste de Ames) ou em células L5178Y de linfoma de camundongo no local da timidina quinase (ensaio de linfoma de rato) e não induziu atividade de reparo do DNA na cultura primária de hepatócitos de rato. Ácido valproico / valproato não induziu aberrações cromossômicas na medula óssea de ratos ou efeitos letais dominantes em camundongos após administração oral. Na literatura, após exposição intraperitoneal ao ácido valproico / valproato, foram relatados aumento da incidência de danos ao DNA e cromossomos (quebras de fita de DNA, aberrações cromossômicas ou micronúcleos) em roedores. No entanto, a relevância dos resultados obtidos com a via intraperitoneal como via de administração é desconhecida. Foram observadas incidências estatisticamente mais altas de troca de cromátide irmã (SCE) em pacientes expostos ao ácido valproico / valproato em comparação com indivíduos saudáveis não expostos ao ácido valproico / valproato.

Entretanto, esses dados podem ter sido impactados por fatores de confusão. Dois estudos publicados examinando a frequência da SCE em pacientes epiléticos tratados com ácido valproico / valproato versus pacientes epiléticos não tratados forneceram resultados contraditórios. O significado biológico desse aumento não é conhecido

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento: efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Em camundongos, ratos e coelhos, a exposição in utero ao valproato induziu a uma diminuição no peso fetal dose dependente, restrição do crescimento intrauterino e redução no comprimento da cabeça e nádega em comparação com animais não expostos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatadas em descendentes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição in utero a doses/exposições clinicamente relevantes de valproato. Em camundongos, mudanças comportamentais também foram observadas na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda in utero da primeira geração. A relevância dessas descobertas para humanos é desconhecida.

Alteração de fertilidade: em estudos de toxicidade sub-crônica/crônica anormalidade na espermatogênese ou degeneração/atrofia testicular e uma diminuição do peso dos testículos foram relatados em ratos e cães adultos após administração oral a partir de doses de 400 mg/kg/dia e 150 mg/kg/dia, respectivamente, e os níveis de doses em que não foram observados efeitos adversos relacionados a achados testiculares foram de 270 mg/kg/dia em ratos adultos e 90 mg/kg/dia em cães adultos. Em estudos de fertilidade em ratos, o ácido valproico / valproato em doses de até 350 mg/kg/dia não alterou o desempenho reprodutivo masculino.

Em ratos juvenis, a diminuição do peso dos testículos só foi observada em doses superiores ao máximo tolerado (de 240 mg/kg/dia por via intraperitoneal ou intravenosa) e sem nenhuma mudança histopatológica associada. Nenhum efeito foi observado sobre os órgãos reprodutivos masculinos em doses toleradas (até 90 mg/kg/dia). A relevância dos achados testiculares para a população pediátrica é desconhecida.

Efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatadas em filhotes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição in utero a doses / exposições de ácido valproico / valproato clinicamente relevantes. Em ratos, mudanças comportamentais também foram observadas na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda no útero da primeira geração. A relevância desses achados para os seres humanos é desconhecida. O efeito do ácido valproico / valproato no desenvolvimento testicular e na produção espermática de fertilidade em humanos não é conhecido.

Amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando ácido valproico.

A administração de ácido valproico pode afetar a fertilidade em homens. Nos poucos casos em que o ácido valproico / valproato foi trocado / descontinuado ou a dose diária reduzida, a diminuição em potencial de fertilidade masculina foi relatada como reversível na maioria, mas não em todos os casos, e concepções bem-sucedidas também foram observadas.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: não foram avaliados pacientes com mais de 65 anos nos ensaios clínicos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar. Em um estudo de revisão de caso de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) apresentavam idade superior a 65 anos. Uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos de idade relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de ácido valproico / valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças preexistentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.

Sonolência em idosos: um estudo em pacientes idosos com demência revelou sonolência relacionada à droga e interrupção da sonolência. A dose inicial deve ser reduzida nesses pacientes e as reduções de dosagem ou a

descontinuação devem ser consideradas em pacientes com sonolência excessiva. Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do ácido valproico / valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso pediátrico: a experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o ácido valproico deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima de dois anos, experiência em epilepsia indicou que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente em grupo de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzimas, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de ácido valproico não ligado e total desejados. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valproico. A interpretação das concentrações de ácido valproico em crianças deverá levar em consideração os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas. Em pacientes com mais de dois anos de idade que são clinicamente suspeitos de terem uma doença mitocondrial hereditária, ácido valproico só deve ser usado após a falha de outros anticonvulsivantes. Este grupo mais antigo de pacientes deve ser monitorado de perto durante o tratamento com ácido valproico para o desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliações clínicas regulares e monitoramento do teste da função hepática. A toxicologia básica e as manifestações patológicas do ácido valproico / valproato de sódio em ratos no período neonatal (quatro dias de vida) e juvenil (14 dias de vida) são semelhantes àquelas observadas em ratos adultos jovens. Entretanto, foram observados achados adicionais, incluindo alterações renais em ratos juvenis e alterações renais e displasia retiniana em ratos recém-nascidos. Esses achados ocorreram com a dose de 240 mg/kg/dia, uma dose aproximadamente equivalente à dose diária máxima recomendada em humanos na base de mg/m². Eles não foram encontrados com a dose de 90 mg/kg, ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m².

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes: o ácido valproico tem um alto potencial teratogênico e crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico.

O médico deve assegurar que:

- as circunstâncias individuais de cada paciente sejam avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão para garantir o seu engajamento, discutir as opções terapêuticas e garantir que ela esteja ciente dos riscos e medidas necessárias para redução dos riscos;
- o potencial de gravidez seja avaliado para todas as pacientes do sexo feminino;
- a paciente entenda e reconheça os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino;
- a paciente entenda e reconheça o risco de baixo peso ao nascer para a idade gestacional para crianças expostas a ácido valproico no útero.
- a paciente entenda a necessidade de se submeter a um exame de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessidade;
- a paciente seja aconselhada em relação a utilização de métodos contraceptivos e que a paciente seja capaz de manter a utilização de métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com ácido valproico;
- a paciente entenda a necessidade de revisões regulares (pelo menos anualmente) do tratamento pelo médico especialista em epilepsia;

- a paciente esteja ciente de que deve consultar o médico assim que tiver planos de engravidar para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos;
- a paciente entenda os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de ácido valproico e a necessidade urgente de informar seu médico caso exista possibilidade de estar grávida;
- a paciente receba um guia do paciente.

Essas condições também devem ser avaliadas para mulheres que não são sexualmente ativas a não ser que o médico considere que existem razões convincentes que indiquem que não existe risco de gravidez.

Crianças e adolescentes do sexo feminino:

- o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente compreendam a necessidade de informá-lo assim que a paciente utilizando ácido valproico fique menstruada pela primeira vez (menarca);
- o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente que tenha menstruado pela primeira vez, tenham informações necessárias sobre os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao ácido valproico em ambiente intrauterino;
- o médico responsável também deve informá-los sobre o risco de baixo peso ao nascer para a idade gestacional para crianças expostas ao ácido valproico no útero.
- para essas pacientes, o médico especialista deve reavaliar anualmente a necessidade da terapia com ácido valproico e considerar alternativas para o tratamento. Caso o ácido valproico seja o único tratamento adequado, a necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes e todas as outras medidas anteriormente descritas devem ser discutidas com a paciente e os pais/responsáveis. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes que a paciente esteja sexualmente ativa.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com DEPAKENE®.

Contracepção: mulheres em idade fértil que estejam utilizando ácido valproico devem utilizar métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com o produto. Essas pacientes devem estar providas de informações completas quanto à prevenção a gravidez e devem ser orientadas quanto ao risco da não utilização de métodos contraceptivos efetivos. Pelo menos 1 método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo ou implante intrauterino) ou 2 métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira, deve ser utilizado. Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão quanto a escolha do método contraceptivo para garantir o seu engajamento e aderência ao método escolhido. Mesmo que a paciente tenha amenorreia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz.

Revisão anual do tratamento: deve ser realizada preferencialmente com um médico especialista. O médico deve revisar o tratamento pelo menos anualmente quando o ácido valproico foi a escolha mais adequada para a paciente. O médico deverá garantir que a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino.

Planejamento da gravidez:

- Para a indicação de Epilepsia, caso a paciente estiver planejando engravidar ou engravide, o médico especialista deverá reavaliar o tratamento com ácido valproico e considerar alternativas terapêuticas. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos. Se a transição de tratamento não for

possível, a paciente deverá receber aconselhamento adicional quanto aos riscos do uso de ácido valproico para o bebê para suportar a paciente quanto a decisão de fazer um planejamento familiar.

Se, apesar dos riscos conhecidos de ácido valproico na gestação e após uma avaliação cuidadosa levando em consideração tratamentos alternativos, em circunstâncias excepcionais a paciente grávida poderá receber ácido valproico para o tratamento de epilepsia. Nesse caso recomenda-se que seja prescrita a menor dose eficaz, dividida em diversas doses menores a serem administradas durante o dia. É preferível a escolha da formulação de liberação prolongada para se evitar altos picos de concentração plasmática.

Caso a paciente engravide, ela deve informar ao seu médico imediatamente para que o tratamento seja reavaliado e outras opções sejam consideradas. Durante a gestação, crises tônico-clônicas maternas e estado epilético com hipóxia podem acarretar em risco de morte para a mãe e para o bebê.

Todas as pacientes expostas ao ácido valproico durante a gestação devem realizar um monitoramento pré-natal especializado para detectar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações.

As evidências disponíveis não indicam que a suplementação com folato antes da gestação possa prevenir o risco de defeitos no tubo neural, que podem ocorrer em qualquer gestação.

O farmacêutico deve garantir que a paciente seja aconselhada a não descontinuar o tratamento com ácido valproico e consultar o médico imediatamente caso esteja planejando engravidar ou engravide.

Materiais educacionais: como forma de esclarecer os profissionais de saúde e os pacientes quanto à exposição ao ácido valproico, a Abbott providenciará materiais educacionais como para reforçar as precauções do uso do produto. Além disso, providenciará um Guia do Paciente quanto ao uso em mulheres e homens em idade fértil e os detalhes sobre os programas de prevenção à gravidez. O Guia do Paciente deverá estar disponível para todas as pacientes em idade fértil utilizando ácido valproico.

Para tratamento de Epilepsia:

Categoria de risco: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Atenção: Contém os corantes amarelo crepúsculo e dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Teratogenicidade e efeitos de desenvolvimento da exposição feminina e masculina

Risco de exposição à gravidez relacionado ao ácido valproico / valproato

Verificou-se que o ácido valproico / valproato atravessa a barreira placentária tanto em espécies animais como em humanos.

Risco de gravidez relacionada ao ácido valproico: em mulheres, o ácido valproico administrado como monoterapia ou como politerapia está frequentemente associado a uma gestação anormal. Dados disponíveis mostram um risco maior de malformações congênitas graves e distúrbios no neurodesenvolvimento em com a monoterapia ou politerapia com ácido valproico (concomitantemente com outros medicamentos antiepiléticos) em comparação com a população não exposta ao ácido valproico.

Risco para filhos de pais tratados com ácido valproico: um estudo observacional retrospectivo com registros médicos eletrônicos em 3 países nórdicos europeus, sugere um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças (de 0 a 11 anos de idade), nascidas de homens tratados com ácido valproico / valproato nos 3 meses anteriores à concepção em comparação com o risco naqueles nascidos de homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam.

O risco cumulativo ajustado de transtornos do neurodesenvolvimento variou entre 4,0% a 5,6% no grupo utilizando ácido valproico / valproato comparado a variação de 2,3% a 3,2% do grupo de exposição à monoterapia composta de lamotrigina/levetiracetam.

A taxa de risco ajustada (HR) agrupada para transtornos do neurodesenvolvimento em geral obtida globalmente a partir da meta-análise dos conjuntos de dados foi de 1,50 (95% IC: 1,09, 2,07). Devido às limitações do estudo, não é possível determinar qual dos subtipos de transtornos do neurodesenvolvimento (transtorno do espectro do autismo, deficiência intelectual, transtorno de comunicação, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios do movimento) contribui para o aumento geral do risco de transtornos do neurodesenvolvimento.

Os dados do estudo em pacientes do sexo masculino apresentaram limitações, incluindo diferenças entre os grupos nas condições para os quais os medicamentos foram utilizados e nos tempos de acompanhamento. O estudo não investigou o risco em crianças nascidas de homens que pararam de usar ácido valproico / valproato mais de 3 meses antes da concepção.

Os dados mostraram que cerca de 5 em cada 100 crianças tiveram uma alteração do desenvolvimento neurológico quando nasceram de pais tratados com ácido valproico / valproato, em comparação com cerca de 3 em cada 100 quando nasceram de pais tratados com lamotrigina ou levetiracetam.

O possível risco em crianças nascidas de homens tratados com ácido valproico / valproato nos 3 meses anteriores à concepção é inferior ao risco previamente confirmado em crianças nascidas de mulheres tratadas com ácido valproico / valproato durante gravidez.

Opções terapêuticas alternativas e a necessidade de contracepção eficaz durante o uso de ácido valproico / valproato e por 3 meses após a interrupção do tratamento devem ser discutidas regularmente com pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Más formações congênitas decorrentes da exposição no útero: uma meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) demonstrou que aproximadamente 11% das crianças filhas de mulheres epiléticas expostas a monoterapia com ácido valproico durante a gravidez tiveram graves más formações congênitas. Isso é maior do que o risco de más formações na população em geral (cerca de 2-3%). O risco de más formações congênitas maiores em crianças após exposição uterina à politerapia de antiepilético incluindo ácido valproico/valproato de sódio é maior do que com politerapia de antiepilético sem ácido valproico/valproato de sódio. Esse risco é dose-dependente para a monoterapia de ácido valproico/valproato de sódio e dados disponíveis sugerem que é dose-dependente para a politerapia com ácido valproico/valproato de sódio. No entanto, uma dose limite para a qual não exista risco não pode ser estabelecida baseada nos dados disponíveis. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de más formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos,

defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do rádio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

A exposição no útero ao ácido valproico/valproato de sódio pode resultar em má formação ocular (incluindo coloboma, microftalmos) que foram reportados juntamente com outras más formações congênicas. Essa má formação ocular pode afetar a visão.

A exposição no útero ao ácido valproico/valproato de sódio também pode resultar em deficiência/perda auditiva devido a malformações da orelha e/ou nariz (efeito secundário) e/ou devido à toxicidade direta na função auditiva. Os casos descrevem surdez unilateral e bilateral ou deficiência auditiva. Monitoramento de sinais e sintomas de ototoxicidade é recomendado.

Transtornos de neurodesenvolvimento decorrentes da exposição no útero: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao ácido valproico em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco de distúrbios no neurodesenvolvimento (incluindo autismo) parece ser dose-dependente, quando usado o ácido valproico/valproato de sódio é utilizado em monoterapia mas uma dose limite para a qual não exista risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. Quando ácido valproico/valproato de sódio é administrado em politerapia com outros medicamentos antiepilépticos durante a gestação, os riscos de distúrbios de neurodesenvolvimento no feto foram também significativamente maiores quando comparados com crianças da população em geral ou nascidos de mães epiléticas não-tratadas. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída.

Quando ácido valproico/valproato de sódio é administrado em monoterapia, estudos em crianças em idade pré-escolar, expostas ao ácido valproico em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios no desenvolvimento primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória, possivelmente indicando distúrbios no desenvolvimento neurológico. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao ácido valproico foi, em média, 7-10 pontos abaixo das de crianças expostas a outros antiepilépticos.

Apesar de o papel dos fatores de confusão não poderem ser excluídos, há provas em crianças expostas ao ácido valproico de que o risco de dano intelectual pode ser independente de QI materno. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao ácido valproico / valproato em ambiente intrauterino tem um maior risco de apresentar transtorno do espectro autista (cerca de três vezes) e autismo infantil (cerca de cinco vezes) em comparação com a população geral do estudo. Os dados disponíveis sugerem que crianças expostas ao ácido valproico / valproato de sódio em ambiente intrauterino apresentam risco aumentado de desenvolver transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) (aproximadamente 1,5 vezes) comparado com a população em geral.

Baixo peso ao nascer para a idade gestacional devido à exposição no útero: A exposição no útero ao valproato / ácido valproico pode levar a um baixo peso ao nascer para a idade gestacional. Em estudos pré-clínicos, foi demonstrada uma redução do peso fetal relacionada à dose em animais expostos ao valproato / ácido valproico no útero em comparação com animais não expostos. Estudos epidemiológicos relataram uma redução no peso médio ao nascer e maior risco de nascer com baixo peso ao nascer (<2500 gramas) ou pequeno para a idade gestacional (definido como peso ao nascer abaixo do 10º percentil corrigido para a idade gestacional, estratificado por sexo) para crianças expostas ao valproato / ácido valproico no útero em comparação com crianças não expostas ou

expostas à lamotrigina. Os dados disponíveis em humanos não permitem concluir sobre um potencial efeito relacionado à dose.

Risco em neonatos:

- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram ácido valproico durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. Afibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. A contagem plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.
- Casos de hipoglicemia foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram ácido valproico durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram ácido valproico durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação, hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães utilizaram ácido valproico no último trimestre da gravidez.

Lactação: o ácido valproico é excretado no leite humano com uma concentração que varia entre 1% a 10% dos níveis séricos maternos. Transtornos hematológicos foram notados em neonatos/crianças lactentes de mães tratadas com ácido valproico. A decisão quanto a descontinuação da amamentação ou da terapia com ácido valproico deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

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.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: como o ácido valproico pode produzir depressão no sistema nervoso central (SNC), especialmente quando combinado com outro depressor do SNC (por exemplo: álcool), pacientes devem ser aconselhados a não se ocupar de atividades perigosas, como dirigir automóveis ou operar maquinário perigoso, até que se saiba se o paciente não teve sonolência com o uso do medicamento.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com ácido valproico e até 2 semanas após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do ácido valproico / valproato**

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aqueles que elevam os níveis das glicuroniltransferases (tais como ritonavir), podem aumentar a depuração de ácido valproico. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de ácido valproico / valproato. Assim, pacientes em monoterapia geralmente apresentarão meias-vidas maiores e concentrações mais

altas do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos antiepiléticos. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo, os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do ácido valproico / valproato, porque a oxidação mediada por microsossomos do citocromo P450 é uma via metabólica secundária relativamente não importante, comparada à glicuronidação e beta-oxidação. Devido a essas alterações na depuração de ácido valproico, a monitorização de suas concentrações e de medicamentos concomitantes deverá ser intensificada sempre que medicamentos indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados. A lista seguinte fornece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos sobre a farmacocinética do ácido valproico até o momento reportados.

Medicamentos com importante potencial de interação

ácido acetilsalicílico: um estudo envolvendo a coadministração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas (11 a 16 mg/kg) a pacientes pediátricos (n=6) revelou um decréscimo na proteína ligada e uma inibição do metabolismo do ácido valproico. A fração livre de ácido valproico aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o ácido valproico, administrado como monoterapia. A via da β -oxidação consistindo de 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico, e 3-ceto ácido valproico foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados quando o ácido valproico foi administrado sozinho, para 8,3% quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se ácido valproico e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.

antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significativa na concentração sérica de ácido valproico foi relatada em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) e pode resultar na perda de controle das crises. O mecanismo desta interação ainda não é bem compreendido. As concentrações séricas de ácido valproico devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica. Terapias antibacterianas ou anticonvulsivantes alternativas devem ser consideradas, caso a concentração sérica de ácido valproico caia significativamente ou haja piora no controle das crises.

colestiramina: colestiramina pode levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de ácido valproico quando coadministrados.

contraceptivos hormonais contendo estrogênio: contraceptivos hormonais contendo estrogênio podem aumentar o clearance do ácido valproico/valproato o que pode diminuir a sua concentração e aumentar a frequência de crises epiléticas. Recomenda-se que os médicos monitorem os níveis séricos de ácido valproico/valproato e sua resposta clínica quando houver introdução ou retirada de medicamentos contendo estrogênio, preferencialmente durante os intervalos do ciclo de contraceptivos hormonais (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de 1200 mg/dia de felbamato com ácido valproico em pacientes com epilepsia (n=10) revelou um aumento no pico de concentração média de ácido valproico / valproato de 35% (de 86 a 115 mcg/mL) comparado com a administração isolada de ácido valproico. O aumento da dose de felbamato para 2400 mg/dia aumentou o pico de concentração média do ácido valproico / valproato para 133 mcg/mL (aumento adicional de 16%). Uma diminuição na dosagem de ácido valproico pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.

Dipirona: pode diminuir os níveis séricos de ácido valproico / valproato quando coadministrado, o que pode resultar na eficácia clínica do ácido valproico / valproato potencialmente diminuída. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle da convulsão ou controle do humor) e considerar monitoramento dos níveis séricos de ácido valproico / valproato conforme apropriado.

Metotrexato:

Alguns relatos de casos descrevem uma diminuição significativa dos níveis séricos de ácido valproico / valproato após a administração de metotrexato, com ocorrência de convulsões. Os prescritores devem monitorar a resposta

clínica (controle de convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de ácido valproico / valproato conforme apropriado.

inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir e ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de ácido valproico quando coadministrados.

rifampicina: um estudo de coadministração de dose única de ácido valproico (7 mg/kg), 36 horas após uso diário de rifampicina (600 mg) por cinco noites consecutivas, revelou aumento de 40% na depuração de ácido valproico oral. Neste caso, a dose de ácido valproico deve ser ajustada, quando necessário.

Medicamentos conjugados com pivalato:

Administração concomitante de medicamentos conjugados com pivalato e ácido valproico / valproato que diminuem os níveis de carnitina (como cefditoreno pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam e pivampicilina) podem desencadear a ocorrência de hipocarnitinemia (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Administração concomitante destes medicamentos com ácido valproico / valproato não é recomendada. Pacientes nos quais a coadministração não pode ser evitada devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de hipocarnitinemia.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

antiácidos: um estudo envolvendo a coadministração de 500 mg de ácido valproico com antiácidos comumente usados (ex: hidróxidos de magnésio e alumínio em doses de 160 mEq) não revelou efeito na extensão da absorção do ácido valproico.

clorpromazina: um estudo envolvendo a administração de 100 a 300 mg/dia de clorpromazina a pacientes esquizofrênicos que já estavam recebendo ácido valproico (200 mg, duas vezes ao dia) revelou um aumento de 15% dos níveis plasmáticos do ácido valproico.

haloperidol: um estudo envolvendo a administração de 6 a 10 mg/dia de haloperidol a pacientes esquizofrênicos já recebendo ácido valproico (200 mg, duas vezes ao dia) não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos de ácido valproico.

cimetidina e ranitidina: não alteram a depuração do ácido valproico.

Efeitos do ácido valproico / valproato em outros medicamentos

O ácido valproico é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidase e glucuroniltransferase. A lista seguinte fornece informações a respeito da potencial influência do ácido valproico sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos. Esta lista não é definitiva uma vez que novas interações são continuamente relatadas.

Medicamentos com importante potencial de interação

amitriptilina/nortriptilina: a administração de uma dose única oral de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntários saudáveis (10 homens e 5 mulheres) que receberam ácido valproico (500 mg duas vezes ao dia), resultou numa diminuição de 21% na depuração plasmática da amitriptilina e de 34% na depuração total da nortriptilina. Há relatos raros de uso concomitante do ácido valproico e da amitriptilina que resultaram em aumento do nível da amitriptilina. O uso concomitante de ácido valproico e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. O monitoramento dos níveis de amitriptilina deve ser considerado para pacientes recebendo ácido valproico concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de ácido valproico.

carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): os níveis séricos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na coadministração de ácido valproico e CBZ em pacientes epiléticos.

clonazepam: o uso concomitante de ácido valproico e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.

diazepam: o ácido valproico desloca o diazepam de seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A coadministração de ácido valproico / valproato (1500 mg diariamente) aumentou a fração livre de diazepam (10 mg) em 90% em voluntários sadios (n=6). A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20%, respectivamente, na presença de ácido valproico. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de ácido valproico.

etossuximida: o ácido valproico inibe o metabolismo de etossuximida. A administração de uma dose única de etossuximida de 500 mg com ácido valproico (800 a 1600 mg/dia) a voluntários sadios (n=6), foi acompanhada por um aumento de 25% na meia-vida de eliminação da etossuximida e um decréscimo de 15% na sua depuração total quando comparado a etossuximida administrada como monoterapia. Pacientes recebendo ácido valproico / valproato e etossuximida, especialmente em conjunto com outros anticonvulsivantes, devem ser monitorados em relação às alterações das concentrações séricas de ambas as substâncias.

lamotrigina: em um estudo envolvendo dez voluntários sadios, a meia-vida de eliminação da lamotrigina no estado de equilíbrio aumentou de 26 para 70 horas quando administrada em conjunto com ácido valproico (aumento de 165%). Portanto, a dose de lamotrigina deverá ser reduzida nesses casos. Reações graves de pele (como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e ácido valproico. Verificar a bula de lamotrigina para obter informações sobre a dosagem de lamotrigina em casos de administração concomitante com ácido valproico.

fenobarbital: o ácido valproico inibe o metabolismo do fenobarbital. A coadministração de ácido valproico / valproato (250 mg duas vezes ao dia por 14 dias) com fenobarbital a indivíduos normais (n=6) resultou num aumento de 50% na meia-vida e numa redução de 30% na depuração plasmática do fenobarbital (dose única 60 mg). A fração da dose de fenobarbital excretada inalterada aumentou 50% na presença de ácido valproico. Há evidências de depressão grave do SNC, com ou sem elevações significativas das concentrações séricas de barbiturato ou de ácido valproico. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade neurológica. Se possível, as concentrações séricas de barbituratos deverão ser determinadas e a dosagem deverá ser reduzida, quando necessário.

fenitoína: o ácido valproico desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A coadministração de ácido valproico (400 mg, 3 vezes ao dia) e fenitoína (250 mg), em voluntários sadios (n=7), foi associada com aumento de 60% na fração livre de fenitoína. A depuração plasmática total e o volume aparente de distribuição da fenitoína aumentaram em 30% na presença de ácido valproico. Há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de ácido valproico e fenitoína em pacientes com epilepsia. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.

Os níveis dos metabólitos de ácido valproico podem aumentar caso haja uso concomitante entre fenitoína ou fenobarbital. Portanto, pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hiperamonemia.

primidona: é metabolizada em barbiturato e, portanto, pode também estar envolvida em interação semelhante à do ácido valproico com fenobarbital.

propofol: uma interação clinicamente significativa entre ácido valproico e propofol pode ocorrer levando a um aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando coadministrado com ácido valproico, a dose de propofol deve ser reduzida.

nimodipino: tratamento concomitante de nimodipino com ácido valproico pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino até 50%.

tolbutamida: em experimentos “in vitro”, a fração livre de tolbutamida foi aumentada de 20% para 50% quando adicionada em amostras plasmáticas de pacientes tratados com ácido valproico. A relevância clínica desse fato é desconhecida.

Canabidiol: em pacientes de todas as idades que recebem concomitantemente ácido valproico / valproato e canabidiol com doses de 10 a 25 mg/kg, estudos clínicos relataram aumentos da ALT três vezes maior que o limite normal superior em 19% desses pacientes.

Interação medicamentosa entre ácido valproico / valproato e canabidiol pode resultar em um risco aumentado de elevação das transaminases hepáticas (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O monitoramento hepático adequado deve ser realizado quando o ácido valproico / valproato é usado com canabidiol e redução de doses ou descontinuação devem ser consideradas em caso de anomalias significativas dos parâmetros hepáticos.

topiramato e acetazolamida: administração concomitante do ácido valproico e do topiramato ou acetazolamida foi associada com hiperamonemia, e/ou encefalopatia. Pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonemiaca. A administração concomitante de topiramato com ácido valproico também foi associada com hipotermia em pacientes que já haviam tolerado cada medicamento sozinho. O nível sanguíneo de amônia deve ser mensurado em pacientes com relatado início de hipotermia.

varfarina: em um estudo “in vitro”, o ácido valproico / valproato aumentou a fração não ligada de varfarina em até 32,6%. A relevância terapêutica deste achado é desconhecida; entretanto, testes para monitorização de coagulação deverão ser realizados se o tratamento com ácido valproico for instituído em pacientes tomando anticoagulantes.

zidovudina: em 6 pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina (100 mg a cada 8 horas) diminuiu em 38% após a administração de ácido valproico (250 ou 500 mg a cada 8 horas); a meia-vida da zidovudina ficou inalterada.

quetiapina: a coadministração de ácido valproico e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia.

clozapina: o tratamento concomitante com clozapina e ácido valproico pode aumentar o risco de neutropenia. Quando essa associação for necessária, é recomendado monitoramento cuidadoso desse paciente.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

paracetamol: o ácido valproico não apresentou nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando administrado concomitantemente à três pacientes com epilepsia.

lítio: a coadministração de ácido valproico (500 mg duas vezes ao dia) e lítio (300 mg três vezes ao dia) a voluntários sadios do sexo masculino (n=16) não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.

lorazepam: a administração de lorazepam (1 mg, duas vezes ao dia) concomitante com ácido valproico (500 mg, duas vezes ao dia) em voluntários homens sadios (n=9) foi acompanhada por uma diminuição de 17% na depuração plasmática do lorazepam.

olanzapina: o ácido valproico pode diminuir a concentração plasmática de olanzapina.

rufinamida: o ácido valproico pode aumentar o nível plasmático de rufinamida. Esse aumento é dependente da concentração de ácido valproico. Deve-se monitorar os pacientes, principalmente crianças uma vez que o efeito é maior nessa população.

Exame laboratorial: o ácido valproico / valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação, ou com uma elevação paulatina da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

Ingestão concomitante com outras substâncias: DEPAKENE® não deve ser ingerido com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

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

DEPAKENE® 250mg: cápsula flexível, de formato oval e de coloração metade laranja opaco e metade laranja claro. É insípida e possui odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As cápsulas de DEPAKENE® deverão ser engolidas inteiras, sem mastigar, para evitar irritação local da boca e garganta.

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil: a terapia com ácido valproico deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de epilepsia. O tratamento com ácido valproico somente deve ser iniciado em crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes. O ácido valproico deve ser prescrito e dispensado em conformidade com as medidas de prevenção à gravidez, conforme descrito no item 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. Após o médico especialista determinar que a paciente está adequada, preferencialmente, o ácido valproico deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível utilizar a formulação de liberação prolongada. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

DEPAKENE® é indicado como monoterapia ou terapia adjuvante em crises complexas parciais em pacientes adultos e pediátricos acima de dez anos e em crises de ausência simples e complexa. Como a dosagem de ácido valproico é titulada para cima, as concentrações de fenobarbital, carbamazepina e/ou fenitoína podem ser afetadas. Os pacientes devem iniciar a terapia na monoterapia, conversão para monoterapia ou dose a ser acrescentada no tratamento adjuvante com 10 a 15 mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica ótima. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia. Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada, os níveis plasmáticos deverão ser medidos para avaliar se estão ou não dentro dos limites terapêuticos aceitáveis (50 a 100 mcg/mL). Não existem dados sobre a segurança do ácido valproico / valproato para uso de doses maiores do que 60 mg/kg/dia.

Convulsões parciais complexas (CPC)

Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.

Monoterapia (tratamento inicial): o ácido valproico não foi estudado sistematicamente como tratamento inicial. A probabilidade de ocorrer trombocitopenia aumenta significativamente com concentração plasmática total de ácido valproico / valproato acima de 110 mcg/mL em mulheres e 135 mcg/mL em homens. O benefício de melhor controle das convulsões com doses mais elevadas deve ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de reações adversas.

Conversão para monoterapia: a dose do medicamento antiepiléticos usado concomitantemente, comumente pode ser reduzida em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada quando se começa o tratamento com ácido valproico, ou adiada em uma ou duas semanas se existir preocupação com a possibilidade de ocorrerem convulsões com a redução. A velocidade e a duração da retirada do medicamento antiepilético concomitante pode ser altamente variável e os pacientes devem ser monitorados durante este período quanto ao aumento da frequência de convulsões.

Tratamento adjuvante: se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada. Em um estudo de tratamento adjuvante de convulsões parciais complexas, no qual os pacientes estavam recebendo tanto carbamazepina quanto fenitoína além do ácido valproico, não foi necessário ajuste das doses de carbamazepina ou de fenitoína. Entretanto, considerando que o ácido valproico / valproato pode interagir com essas substâncias ou outros antiepiléticos comumente administrados, bem como com outros medicamentos, recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepiléticos concomitantes durante a fase inicial do tratamento.

Crises de ausência simples e complexa: a dose inicial recomendada é de 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais, em 5 a 10 mg/kg/dia, até que as convulsões sejam controladas ou até que o aparecimento de efeitos colaterais impeça outros aumentos. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.

Não foi estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentrações séricas e efeito terapêutico. Entretanto, as concentrações séricas terapêuticas do ácido valproico / valproato para a maioria dos pacientes com convulsões tipo ausência devem variar de 50 a 100 mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações séricas mais baixas ou mais elevadas.

Na medida em que a dose do ácido valproico é titulada para cima, as concentrações sanguíneas do fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas.

O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de DEPAKENE® 15 mg/kg/dia:

Peso(kg)	Dose total diária (mg)	Número de cápsulas de 250 mg		
		Primeira Dose do Dia (ex.: 7 horas)	Segunda Dose do Dia (ex.: 15 horas)	Terceira Dose do Dia (ex.: 23 horas)
10-24,9	250	0	0	1
25-39,9	500	1	0	1
40-59,9	750	1	1	1
60-74,9	1000	1	1	2
75-89,9	1250	2	1	2

Interrupção do tratamento: medicamentos antiepiléticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que os recebem para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epilético, seguido de má oxigenação cerebral e risco à vida. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser danoso ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

Recomendações gerais de dosagem

Pacientes idosos: devido a um decréscimo na depuração do ácido valproico / valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes.

A dose deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos.

Reduções de dose ou descontinuação do ácido valproico / valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou líquidos e em pacientes com sonolência excessiva. A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica e na tolerabilidade.

Pacientes com insuficiência renal: pode ser necessária a diminuição de dose em pacientes com insuficiência renal ou aumentar a dose em pacientes sob tratamento de hemodiálise. O ácido valproico é dialisável (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A dose deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico do paciente.

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação ou com uma elevação gradativa da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de ácido valproico / valproato ≥ 110 mcg/mL (mulheres) ou ≥ 135 mcg/mL (homens). O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser avaliado contra a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir possivelmente relacionadas ao ácido valproico estão exibidas conforme classificação do sistema MedDRA. A frequência de reações adversas está classificada conforme abaixo:

Frequência das Reações Adversas	Parâmetros
$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)	muito comum
$\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	comum (frequente)
$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)	incomum (infrequente)
$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)	rara
$< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)	muito rara
Não pode ser estimada	desconhecida

Sistemas	Frequência	Reação adversa
Alterações congênitas, hereditárias e genéticas	Más formações congênitas e distúrbios de desenvolvimento – ver item 5. Advertências e Precauções.	
	Desconhecida	Porfíria aguda
Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Trombocitopenia
	Incomum	Anemia, anemia hipocrômica, leucopenia, trombocitopenia púrpura.

	Desconhecida	Agranulocitose, deficiência de anemia folato, anemia macrocítica, anemia aplástica, falência da medula óssea, eosinofilia, hipofibrinogenemia, linfocitose, macrocitose, pancitopenia, inibição da agregação plaquetária.
Investigações	Comum	Aumento de peso, perda de peso.
	Incomum	Aumento da alanina aminotransferase ¹ , aumento do aspartato aminotransferase ¹ , aumento creatinina sanguínea, diminuição de folato sanguíneo, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo ¹ , aumento de ureia sanguínea, aumento do nível de droga, anormalidade de testes de função do fígado ¹ , aumento de iodo ligado à proteína, diminuição da contagem de glóbulos brancos.
	Desconhecida	Forma adquirida ou pseudo-anomalia de Pelger-Huët ¹⁴ Aumento de bilirrubina sérica ¹ , diminuição de carnitina, anormalidade do teste de função da tireoide.
Alteração do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência, tremor
	Comum	Amnesia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia, alteração da fala.
	Incomum	Afasia, incoordenação motora, disartria, distonia, encefalopatia ² , hipercinesia, hiperreflexia, hipertonia, hipoestesia, hiporreflexia, convulsão ³ , estupor, discinesia tardia, alteração na visão.
	Desconhecida	Asterixis, atrofia cerebelar ⁴ , atrofia cerebral ⁴ , desordem cognitiva, coma, desordem extrapiramidal, distúrbio de atenção, deficiência da memória, parkinsonismo, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras prejudicadas, sedação ⁵
Alteração do labirinto e ouvido	Comum	Zumbido no ouvido
	Incomum	Surdez ⁶ , distúrbio auditivo, hiperacusia, vertigem.
	Desconhecida	Dor de ouvido
Alteração respiratória, torácica e mediastino	Incomum	Tosse, dispneia, disfonia, epistaxe.
	Desconhecido	Efusão pleural
Alteração gastrointestinal	Muito comum	Náusea ⁷
	Comum	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia ⁷ , flatulência, vômitos ⁷ .
	Incomum	Incontinência anal, alteração anorretal, mau hálito, boca seca, disfagia, eructação, sangramento gengival, glossite, hematêmese, melena, pancreatite ⁸ , tenesmo retal, hipersecreção salivar.
	Desconhecida	Distúrbios gengivais, hipertrofia gengivais, aumento da glândula parótida.
Alteração urinária e renal	Incomum	Hematúria, urgência em urinar, poliúria, incontinência urinária.
	Desconhecida	Enurese, síndrome Fanconi ⁹ , falência renal, nefrite túbulo-intersticial.
	Comum	Alopecia ¹⁰ , equimose, prurido, <i>rash</i> cutâneo.

Alteração nos tecidos e pele	Incomum	Acne, Angioedema, dermatite esfoliativa, pele seca, eczema, eritema nodoso, hiperidrose, alteração na unha, petéquias, seborreia.
	Desconhecida	Vasculite cutânea, síndrome de hipersensibilidade sistêmica a drogas (Síndrome DRESS ou SHSD), eritema multiforme, alteração do cabelo, Hiperpigmentação, alteração do leito ungueal, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrolise epidérmica tóxica.
Alteração tecidos conectivos e muscular esquelético	Incomum	Espasmo muscular, convulsão muscular, fraqueza muscular.
	Desconhecida	Diminuição da densidade óssea, dor óssea, osteopenia, osteoporose, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico.
Alteração endócrina	Desconhecida	Hiperandrogenismo ¹¹ , hipotireoidismo, secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
Alteração do metabolismo e nutrição	Comum	Diminuição do apetite, Aumento do apetite.
	Incomum	Hipercalcemia, hipernatremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipoproteïnemia.
	Desconhecida	Deficiência de biotina, dislipidemia, hiperamonemia, Hipocarnitinemia (ver itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), resistência à insulina, obesidade.
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum	Hemangioma de pele
	Desconhecida	Síndrome mielodisplástica
Desordens vasculares	Incomum	Hipotensão ortostática, palidez, desordem vascular periferal, vasodilatação.
Alterações gerais e condições de administração local	Muito comum	Astenia
	Comum	Alteração na marcha, edema periférico.
	Incomum	Dor no peito, edema facial, pirexia.
	Desconhecida	Hipotermia
Alteração hepatobiliar	Desconhecida	Hepatotoxicidade
Alteração na mama e sistema reprodutivo	Incomum	Amenorreia, dismenorreia, disfunção erétil, menorragia, alteração menstrual, metrorragia, hemorragia vaginal.
	Desconhecida	Aumento das mamas, galactorréia, infertilidade masculina ¹² , menstruação irregular, ovário policístico.
Alteração psiquiátrica	Comum	Sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo, pensamento anormal.
	Incomum	Agitação, ansiedade, apatia, catatonia, delírio, humor eufórico, alucinação, hostilidade, transtorno de personalidade.
	Desconhecido	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de aprendizagem, transtorno psicótico.
Alteração cardíaca	Incomum	Bradicardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia.
Alteração nos olhos	Comum	Ambliopia, diplopia

	Incomum	Cromatopsia, olho ressecado, distúrbio ocular, dor nos olhos, desordem da lacrimal, miose, fotofobia, deficiência visual.
Alteração do sistema imunológico	Desconhecida	Reação anafilática, hipersensibilidade.
Infecção e infestações	Comum	Infecção
	Incomum	Bronquite, furúnculo, gastroenterite, herpes simples, gripe, rinite, sinusite.
	Desconhecida	Otite média, pneumonia, infecção do trato urinário.
Lesão, intoxicação e complicações processuais	Comum	Lesão

1 Pode refletir em uma potencial hepatotoxicidade séria.

2 Encefalopatia com ou sem febre foi identificada pouco tempo após a introdução de monoterapia com ácido valproico sem evidência de disfunção hepática ou altos níveis plasmáticos inapropriados de ácido valproico / valproato. Apesar da recuperação ser efetiva com a descontinuação do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamônica, particularmente em pacientes com distúrbio do ciclo de ureia subjacente. Encefalopatia na ausência de níveis elevados de amônia também foi observada.

3 Considerar crises graves e verificar item 5. Advertências e Precauções.

4 Reversíveis e irreversíveis. Atrofia cerebral também foi observada em crianças expostas ao ácido valproico em ambiente uterino que levou a diversas formas de eventos neurológicos, incluindo atrasos de desenvolvimento e prejuízo psicomotor.

5 Observado que pacientes recebendo somente ácido valproico mas ocorreu em sua maioria em pacientes recebendo terapia combinada. Sedação normalmente diminui após a redução de outros medicamentos antiepiléticos.

6 Reversíveis ou irreversíveis.

7 Esses efeitos são normalmente transitórios e raramente requerem descontinuação da terapia.

8 Inclui pancreatite aguda, incluindo fatalidades.

9 Observada primariamente em crianças.

10 Reversíveis.

11 Com eventos aumentados de hirsutismo, virilismo, acne, alopecia de padrão masculino, andrôgeno.

12 Incluindo azoospermia, análise de sêmen anormal, diminuição da contagem de espermatozoides, morfologia anormal dos espermatozoides, aspermia e diminuição da motilidade dos espermatozoides.

13 Casos isolados de morfologia adquirida de Pelger-Huet.

Reconhecer isso é crucial para a descontinuação do ácido valproico / valproato, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.

14 Casos isolados de anomalia adquirida de Pelger-Huet. Reconhecer isso é crucial para a descontinuação do ácido valproico / valproato, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.

População pediátrica

O perfil de segurança do ácido valproico / valproato na população pediátrica é comparável ao dos adultos, mas alguns efeitos adversos as reações são mais graves ou observadas principalmente na população pediátrica. Existe um risco particular de lesão hepática grave em bebês e crianças pequenas, especialmente com idade inferior a três

anos. Crianças pequenas também estão em risco particular de pancreatite. Esses riscos diminuem com o aumento da idade (consulte a Seção 5).

Transtornos psiquiátricos, como agressão, agitação, perturbação da atenção, comportamento anormal, hiperatividade psicomotora e distúrbio de aprendizagem são observados principalmente na população pediátrica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

Notificar as suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante, pois permite o monitoramento contínuo do risco-benefício do medicamento. Solicitamos a todos os profissionais de saúde que notifiquem qualquer suspeita de reação adversa à empresa e através do sistema de notificações da vigilância sanitária.

Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses de ácido valproico acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes têm se recuperado de níveis plasmáticos de ácido valproico / valproato tão altos quanto 2120 mcg/mL.

A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKENE® pode resultar em hipernatremia quando administradas em doses acima do recomendado.

Em caso de superdosagem de ácido valproico / valproato resultando em hiperamonemia, a carnitina pode ser administrada por via intravenosa para tentar normalizar os níveis de amônia.

Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada à proteína é alta e hemodiálise ou hemodiálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significativa remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou emese varia com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário.

O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de ácido valproico / valproato sobre o SNC. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepiléticos do ácido valproico, deve ser usada com cautela.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0553.0315

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo - SP
CNPJ 56.998.701/0001-16

Produzido por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro – RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

ABBOTT CENTER

Central de Relacionamento com o Cliente



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

Histórico de alterações do texto de bula – DEPAKENE®

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 da petição	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/10/2025	Versão Atual	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
21/11/2024	1591250/24-2	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
17/07/2024	0978375/24-6	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

									AMB X 100 ML + COP
21/06/2024	0849071/24-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS III) DIZERES LEGAIS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
17/04/2024	0488262/24-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
10/04/2024	0453981241	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
21/03/2024	0350217246	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

		Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
20/03/2024	Versão Atual	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
11/10/2023	1085689239	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
05/04/2023	0355228/23-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

									AMB X 100 ML + COP
20/06/2022	4310866/22-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	4. CONTRAINDICAÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
18/03/2022	1182413/22-6	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
28/01/2022	0360510/22-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
13/12/2021	6204927/21-3	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

		publicação no Bulário RDC 60/12							50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
09/12/2021	5042168/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	1. INDICAÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III) Dizeres legais	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
09/04/2021	1359091/21-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
18/02/2020	0498719/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações no item: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
10/01/2020	0092505/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS no item: 5. Advertências e precauções	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50

		RDC 60/12							50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
23/10/2019	2567034/19-4	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS no item: ▪ 5. Advertências e precauções	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
15/03/2019	0230488/19-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 3. Características farmacológicas ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
15/06/2018	0481063/18-5	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 8. Posologia e modo de usar ▪ III) Dizeres legais	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
29/03/2018	0247278/18-3	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 1. Indicações ▪ 2. Resultados de eficácia ▪ 3. Características farmacológicas ▪ 5. Advertências e Precauções ▪ 8. Posologia e Modo de usar ▪ 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

27/04/2017	0732965/17-2	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 5. Advertências e Precauções ▪ 6. Interações Medicamentosas ▪ 8. Posologia e Modo de usar ▪ 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
25/11/2016	2525758/16-7	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
03/08/2016	2146843/16-5	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 8. Posologia e modo de usar ▪ 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
02/03/2016	1321888/16-3	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 4. Contraindicações ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 8. Posologia e modo de usar Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
02/10/2015	0879045/15-1	10451 - MEDICAMEN	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50

		TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					itens: ▪ I. Identificação do medicamento ▪ 4. Contraindicações ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 7. Cuidados de armazenamento do medicamento ▪ 8. Posologia e modo de usar ▪ 9. Reações adversas Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.		300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
07/05/2015	0402906/15-2	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 4. Contraindicações ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 8. Posologia e modo de usar ▪ 9. Reações adversas Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.	VP	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
01/07/2014	0517952/14-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 9. Reações adversas ▪ 10. Superdose	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
22/08/2013	0700583/13-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 2. Resultados de eficácia	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
 Rua Michigan, 735
 São Paulo, Brasil
 CEP: 04566-905
 T: (11) 5536-7000

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					4. Contraindicações 5. Advertências e precauções		500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
03/06/2013	0435738/13-8	10458 - MEDICAMEN TO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	1ª submissão no Bulário Eletrônico e alteração do farmacêutico responsável nos Dizeres Legais	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

BU 31

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/10/2025.





Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Depakene[®]
(valproato de sódio)

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Xarope

50mg/mL



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DEPAKENE®
valproato de sódio 50mg/mL

APRESENTAÇÃO

DEPAKENE® (valproato de sódio) xarope de 50 mg/mL: embalagem com 1 frasco de 100 mL e um copo dosador.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL do xarope de DEPAKENE® 50 mg/mL contém:

valproato de sódio..... 57,624 mg

(equivalente a 50 mg de ácido valproico)

Excipientes: glicerol, metilparabeno (E218), propilparabeno (E216), sacarose, sorbitol, vanilina, corante vermelho allura 129, sabor cereja artificial, água purificada, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Epilepsia: DEPAKENE® (valproato de sódio) é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.

DEPAKENE® também é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência.

Ausência simples é definida como breve obscurecimento sensorial ou perda de consciência, acompanhada de um certo número de descargas epiléticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os estudos descritos neste item foram conduzidos com divalproato de sódio oral.

Epilepsia

Crises Parciais Complexas (CPC)

A eficácia do divalproato de sódio na redução da incidência de crises parciais complexas (CPC) que ocorrem de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises foi estabelecida em dois ensaios controlados usando divalproato de sódio comprimidos revestidos.

Em um estudo multicêntrico, placebo-controlado, empregado como terapia adjuvante, 144 pacientes que continuaram a apresentar oito ou mais CPCs durante oito semanas, por um período de oito semanas de monoterapia com doses de fenitoína ou carbamazepina suficientes para assegurar as concentrações plasmáticas no "intervalo terapêutico", foram randomizados para receber, em adição às suas medicações antiepiléticas originais, divalproato de sódio ou placebo.

Pacientes foram escolhidos ao acaso para prosseguir os estudos por um total de 16 semanas. A Tabela 1 descreve os achados.

Tabela 1 Estudo de Terapia Adjuvante Incidência Média de CPC por 8 semanas			
Tratamento ADD-ON	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência Experimento
Divalproato de sódio	75	16,0	8,9*
Placebo	69	14,5	11,5
*Redução estatisticamente significativa no início maior para divalproato de sódio do que em placebo no nível $p \leq 0,05$.			

A Figura 1 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução das taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y no estudo de tratamento adjuvante. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento efetivo é deslocada para a esquerda da curva do placebo. O resultado demonstrou que a proporção de pacientes que atingiram um determinado nível de melhora com divalproato de sódio foi consistentemente maior do que os pacientes que usaram placebo. Por exemplo, 45% dos pacientes tratados com divalproato de sódio tiveram uma redução na taxa de CPCs maior ou igual a 50%, comparado a 23% de melhora para os pacientes que usaram placebo.

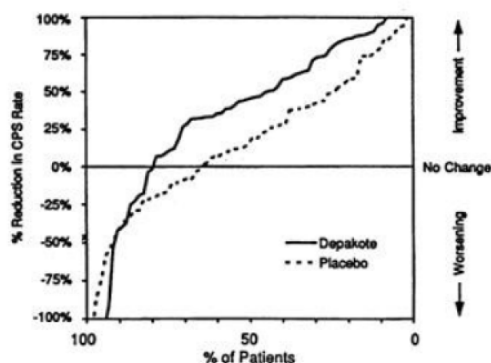


Figura 1

O segundo estudo avaliou a capacidade do divalproato de sódio em reduzir a incidência de CPCs como monoterapia antiepilética. O estudo comparou a incidência de CPCs entre os pacientes randomizados para receber altas ou baixas doses de tratamento. Os pacientes foram selecionados para participarem dos estudos somente se:

- 1) apresentaram duas ou mais CPCs por quatro semanas, durante um período de oito a doze semanas de monoterapia com doses adequadas de anti-epiléticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona); e
- 2) pacientes que passaram por uma transição de duas semanas bem-sucedida para divalproato de sódio.

Os pacientes foram então submetidos à ingestão das doses determinadas, com diminuição gradual da medicação antiepilética concomitante, por um período de 22 semanas. Porém, menos de 50% dos pacientes finalizaram os estudos. Nos pacientes convertidos à monoterapia com divalproato de sódio, a média total das concentrações de valproato durante a monoterapia foram de 71 e 123 mcg/mL para a dose baixa e dose alta, respectivamente. A

Tabela 2 apresenta os achados para todos os pacientes randomizados que passaram por pelo menos uma avaliação pós-randomização.

Tabela 2 Estudo Monoterápico Incidência Média de CPC em 8 semanas			
Tratamento	Número de Pacientes	Incidência no início	Incidência na Fase de Randomização
Dose alta de divalproato de sódio	131	13,2	10,7*
Dose baixa de divalproato de sódio	134	14,2	13,8
* Redução estatisticamente significativa no início maior para a dose alta do que para a dose baixa no nível $p \leq 0,05$.			

A Figura 2 apresenta a proporção de pacientes (eixo X) cuja porcentagem de redução nas taxas de crises parciais complexas no início foi pelo menos tão elevada quanto a indicada no eixo Y do estudo monoterápico. Uma redução percentual positiva indica uma melhora (ou seja, redução na frequência das crises), enquanto que uma redução percentual negativa indica uma piora. Deste modo, em uma exposição deste tipo, a curva que demonstra um tratamento mais efetivo é deslocada para a esquerda da curva que demonstra um tratamento menos efetivo. Os resultados mostraram que a redução na incidência de CPCs foi significativamente maior quando administrada altas doses de divalproato de sódio. Por exemplo, quando da alteração da monoterapia de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou primidona para administração de doses elevadas de divalproato de sódio como monoterapia, 63% dos pacientes sofreram nenhuma alteração ou uma redução de taxas de epilepsia parcial complexa, em comparação com 54% dos pacientes que receberam doses mais baixas de divalproato de sódio.

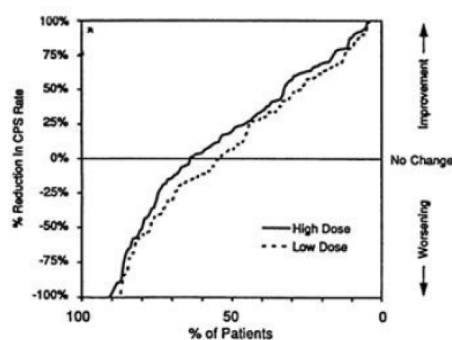


Figura 2

Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50mg/kg/dia em média, tiveram pelo menos um valor $\leq 75 \times 10^9$ plaquetas por litro. Aproximadamente metade dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado e o retorno da contagem normal das plaquetas. Nos pacientes restantes, a contagem de plaquetas normalizou-se com a continuidade do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia aparece aumentar significativamente em concentrações de valproato ≥ 110 mcg/mL em mulheres ou ≥ 135 mcg/mL em homens.

Em um estudo duplo-cego, multicêntrico com valproato em pacientes idosos com demência (idade média=83 anos de idade), as doses foram aumentadas em 125 mg/dia para uma dose alvo de 20 mg/kg/dia. Uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam valproato apresentou sonolência, comparados ao placebo e embora não estatisticamente significante, houve maior proporção de pacientes com desidratação. Descontinuações devido à sonolência foram também significativamente mais altas do que com placebo. Em alguns pacientes com sonolência (aproximadamente a metade), houve consumo nutricional reduzido associado e perda de peso. Houve uma tendência dos pacientes que apresentaram esses eventos de ter menor concentração basal de albumina, menor depuração de valproato e maior ureia sanguínea.

Valproato é contraindicado durante a gravidez, a menos que não exista tratamento alternativo adequado.

Valproato é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar, a menos que as condições do programa de prevenção da gravidez sejam cumpridas.

Referências Bibliográficas: caso haja interesse em conhecer as referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento, por favor, entre em contato com nosso Serviço de Atendimento ao Consumidor – Abbott Center através do telefone 0800 7031050.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O valproato de sódio é sal de sódio do ácido valproico e quimicamente designado como sódio 2-propilpentanoato. O valproato de sódio tem peso molecular é 166,2. Ele é um pó cristalino essencialmente branco, sem odor e deliquescente.

Farmacodinâmica

O valproato de sódio é convertido a ácido valproico que se dissocia no íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade: doses orais equivalentes dos produtos DEPAKOTE® e DEPAKENE® cápsulas liberam quantidades equivalentes de íon valproato sistemicamente. Embora a taxa de absorção do íon valproato possa variar de acordo com a formulação administrada (líquida, sólida ou sprinkle), as condições de uso (jejum ou pós-prandial) e métodos de administração (isto é, se o conteúdo das cápsulas é espalhado nos alimentos ou se as cápsulas são ingeridas intactas), estas diferenças poderão ter uma menor importância clínica sob as condições do estado de equilíbrio alcançado em uso crônico no tratamento da epilepsia. No entanto, é possível que as diferenças entre os vários produtos de valproato no $T_{\text{máx}}$ e $C_{\text{máx}}$ possam ser importantes no início do tratamento. Por exemplo, em estudos de dose única, o efeito dos alimentos tem uma maior influência na taxa de absorção do comprimido (aumento em $T_{\text{máx}}$ de 4 para 8 horas) do que na absorção de cápsulas sprinkle (aumento em $T_{\text{máx}}$ de 3,3 para 4,8 horas). Enquanto a taxa de absorção a partir do trato gastrointestinal e a flutuação das concentrações plasmáticas de valproato variam com o regime de dose e formulação, a eficácia do valproato como anticonvulsivante em uso crônico não é afetada. Experiências empregando regimes de doses de uma a quatro vezes ao dia, assim como estudos em modelos de epilepsias em primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da convulsão e que as diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de valproato não tem consequências conhecidas do ponto de vista clínico. Não é conhecido se as taxas de absorção influenciam a eficácia

do valproato no tratamento da mania ou no tratamento da enxaqueca. A coadministração de produtos contendo valproato com alimentos e a substituição entre as várias formas farmacêuticas de divalproato de sódio e ácido valproico provavelmente não causam problemas clínicos no manejo de pacientes com epilepsia. No entanto, algumas mudanças na administração de doses, na adição ou descontinuidade de medicamentos concomitantes, devem ser habitualmente acompanhadas de uma rigorosa monitorização do estado clínico e concentração plasmática do valproato.

Distribuição:

Ligação às proteínas: a ligação do valproato a proteínas plasmáticas é dependente da concentração e a fração livre aumenta de aproximadamente 10% com concentração de 40 mcg/mL para 18,5% com concentração de 130 mcg/mL. A ligação proteica do valproato é reduzida em idosos, em pacientes com doenças hepáticas crônicas, em pacientes com insuficiência renal e na presença de outros medicamentos (por exemplo, ácido acetilsalicílico). Por outro lado, o valproato pode deslocar algumas drogas ligadas às proteínas (por exemplo: fenitoína, carbamazepina, varfarina e tolbutamida).

Distribuição no SNC: as concentrações de valproato no fluido cerebrospinal aproximam-se das concentrações de valproato não ligado às proteínas no plasma (aproximadamente 10% da concentração total).

Transferência placentária

O valproato atravessa a barreira placentária em espécies animais e em humanos:

- Em espécies animais, o valproato atravessa a placenta, numa extensão similar como em humanos.
- Em humanos, várias publicações avaliaram a concentração de valproato no cordão umbilical de neonatos no parto. A concentração sérica de valproato no cordão umbilical, que é representativa da concentração sérica nos fetos, foi semelhante ou ligeiramente superior à das mães.

Metabolismo: valproato é metabolizado quase totalmente pelo fígado. Em pacientes adultos sob o regime de monoterapia, 30-50% de uma dose administrada aparece na urina como conjugado glucoronídeo. Beta-oxidação mitocondrial é outra via metabólica importante, contribuindo tipicamente com mais de 40% da dose. Usualmente, menos de 15 a 20% da dose é eliminada por outros mecanismos oxidativos. Menos de 3% de uma dose administrada é excretada de forma inalterada pela urina. A relação entre dose e concentração total de valproato não é linear, a concentração não aumenta proporcionalmente com a dose, mas aumenta numa extensão menor, devido às proteínas plasmáticas de ligação que se saturam. A cinética do medicamento não ligado é linear.

Eliminação: a eliminação do divalproato de sódio e de seus metabólitos ocorre principalmente na urina, em uma menor quantidade nas fezes e no ar expirado. Uma pequena quantidade de medicamento não metabolizado é excretada na urina. A média da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato total são de 0,56 L/h/1,73 m² e 11 L/1,73 m², respectivamente. As médias da depuração plasmática e do volume de distribuição para o valproato livre são de 4,6 L/h/1,73 m² e 92 L/1,73 m², respectivamente. A meia vida terminal média para a monoterapia com valproato, varia de 9 a 16 horas após a administração oral de 250 a 1000 mg. As estimativas citadas aplicam-se principalmente a pacientes que não estão recebendo medicamentos que afetam os sistemas de metabolização de enzimas hepáticas. Por exemplo, pacientes tomando medicamentos antiepilépticos indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) eliminarão o valproato mais rapidamente. Devido a essas alterações na depuração do valproato, a monitorização das concentrações dos antiepilépticos deverá ser mais rigorosa sempre que um outro antiepiléptico for introduzido ou retirado.

Populações especiais

Neonatos em recém-nascidos e crianças com até 2 meses de idade, a depuração do valproato está diminuída em comparação com os adultos. Isto é um resultado da depuração reduzida (talvez devido ao desenvolvimento tardio de glucuronosiltransferase e outros sistemas de enzimas envolvendo a eliminação do valproato), assim como o volume aumentado de distribuição (em parte devido à diminuição das proteínas de ligação plasmáticas). Por exemplo, em um estudo, a meia-vida em crianças abaixo de dez dias variou de 10 a 67 horas em comparação com uma variação de 7 a 13 horas em crianças maiores que dois meses.

Crianças: pacientes pediátricos (entre 3 meses e 10 anos) tem depurações 50% mais altas em relação aos adultos, expressas em peso (isto é, mL/min/kg). Acima dos 10 anos de idade, as crianças e adolescentes têm parâmetros farmacocinéticos que se aproximam dos adultos.

Com base na literatura publicada, em pacientes pediátricos com idade inferior a 10 anos, a depuração sistêmica de valproato varia com a idade.

Em crianças de 2 a 10 anos, a depuração de valproato é 50% maior do que em adultos.

Idosos: pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 a 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de valproato aumenta em 44%; portanto, a dosagem inicial deverá ser reduzida em idosos.

Gênero: não há diferenças no *clearance* da droga não ligada quando se ajusta a área de superfície corporal entre homens e mulheres ($4,8 \pm 0,17$ e $4,7 \pm 0,07$ L/h/1,73m², respectivamente).

Etnia: os efeitos da etnia sobre a cinética do valproato não foram estudados.

Doenças hepáticas: Doenças hepáticas diminuem a capacidade de eliminação de valproato. Em um estudo, a depuração de valproato livre foi diminuída em 50% em sete pacientes com cirrose e em 16% em quatro pacientes com hepatite aguda, comparada com seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, a meia-vida de valproato foi aumentada de 12 para 18 horas. Doenças hepáticas estão também associadas com o decréscimo das concentrações de albumina e com grandes frações não-ligadas de valproato (aumento de 2 a 2,6 vezes). A monitorização das concentrações totais pode ser enganosa, uma vez que as concentrações livres podem estar substancialmente elevadas nos pacientes com doença hepática enquanto que as concentrações totais podem parecer normais.

Doenças renais: uma pequena redução (27%) na depuração de valproato não ligado foi relatada em pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina < 10 mL/minuto). No entanto, a hemodiálise tipicamente reduz as concentrações de valproato em torno de 20%. A ligação proteica nestes pacientes está substancialmente reduzida; assim, a monitorização das concentrações totais pode ser enganosa. Para mais orientações consultar o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Níveis plasmáticos e efeitos clínicos: a relação entre concentração plasmática e resposta clínica não está totalmente esclarecida. Um fator contribuinte é a concentração não linear de valproato ligado à proteína, o qual afeta a depuração da substância. Então, o monitoramento do valproato sérico total não pode estabelecer um índice confiável das espécies bioativas de valproato. Por exemplo, tendo em vista que a concentração de valproato é dependente das proteínas de ligação plasmáticas, a fração livre aumenta de aproximadamente 10% em 40 mcg/mL para 18,5% em 130 mcg/mL. Frações livres maiores do que o esperado podem ocorrer em idosos, pacientes hiperlipidêmicos e em pacientes com doenças hepáticas e renais.

Epilepsia: o intervalo terapêutico na epilepsia é comumente considerado entre 50 e 100 mcg/mL de valproato total, embora alguns pacientes possam ser controlados com menores ou maiores concentrações plasmáticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DEPAKENE® é contraindicado para menores de 10 anos de idade.

DEPAKENE® é contraindicado para uso por pacientes com:

- Conhecida hipersensibilidade ao valproato de sódio ou aos demais componentes da fórmula do produto;
- Doença hepática ou disfunção hepática significativa;

- **Conhecida desordem na mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG; ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada à POLG;**
- **Distúrbio do ciclo da ureia (DCU);**
- **Pacientes com porfiria;**
- **Deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida com hipocarnitinemia não corrigida.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:

Testes laboratoriais: pelo fato de terem sido relatados casos de alterações na fase secundária da agregação plaquetária, trombocitopenia e anormalidade nos parâmetros da coagulação (ex. fibrinogênio baixo), recomenda-se a contagem de plaquetas e realização de testes de coagulação antes de iniciar o tratamento e depois, periodicamente. Antes de cirurgias eletivas, recomenda-se que os pacientes que estão recebendo valproato de sódio sejam monitorados com relação à contagem de plaquetas e testes de coagulação.

Recomendações: evidências de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/coagulação é um indicativo para a redução da dose ou interrupção da terapia.

Uma vez que o valproato de sódio pode interagir com medicamentos administrados concomitantemente capazes de induzir enzimas, determinações periódicas da concentração plasmática de valproato e medicamentos concomitantes são recomendadas durante a terapia inicial. O valproato de sódio é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Foram relatadas alterações nos testes da função da tireoide associadas ao uso de valproato de sódio. Desconhece-se o significado clínico desse fato.

Há estudos “*in vitro*” que sugerem que o valproato estimula a replicação dos vírus HIV e CMV em certas condições experimentais. A consequência clínica, se houver, não é conhecida. Adicionalmente, a relevância dessas descobertas “*in vitro*” é incerta para pacientes recebendo terapia antirretroviral supressiva máxima. Entretanto, estes dados devem ser levados em consideração ao se interpretar os resultados da monitorização regular da carga viral em pacientes infectados pelo HIV recebendo valproato de sódio ou no acompanhamento clínico de pacientes infectados por CMV.

A frequência de efeitos adversos (particularmente o aumento das enzimas hepáticas e trombocitopenia) podem ser dose-relativos. O benefício terapêutico que pode acompanhar as doses mais altas deve, portanto, ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de efeitos adversos.

Parece prudente não usar valproato de sódio em pacientes com traumatismo craniano agudo para profilaxia de convulsões pós-traumáticas até informações adicionais disponíveis.

Hepatotoxicidade/Disfunção hepática:

Condições de ocorrência: casos de insuficiência hepática resultando em fatalidade ocorreram em pacientes recebendo valproato de sódio. Estes incidentes usualmente ocorreram durante os primeiros seis meses de tratamento. Deve-se ter muito cuidado quando valproato de sódio for administrado em pacientes com história anterior de doença hepática. Pacientes em uso de múltiplos anticonvulsivantes, pacientes com doenças metabólicas congênitas incluindo distúrbios mitocondriais, como deficiência de carnitina, distúrbios do ciclo da ureia, mutações no gene POLG (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), com doença convulsiva grave associada a retardo mental e pacientes com doença cerebral orgânica, podem ter um risco particular. A experiência tem demonstrado que crianças abaixo de dois anos de idade apresentam um risco consideravelmente maior de desenvolver hepatotoxicidade fatal, especialmente aquelas com condições anteriormente mencionadas. Quando o

valproato de sódio for usado neste grupo de pacientes, deverá ser administrado com extremo cuidado e como agente único. Os benefícios da terapia (controle da convulsão) devem ser avaliados em relação aos riscos. A experiência em epilepsia tem indicado que a incidência de hepatotoxicidade fatal decresce consideravelmente, de forma progressiva, em pacientes mais velhos.

Sinais sugestivos: Hepatotoxicidade grave ou fatal pode ser precedida por sintomas não específicos, como mal-estar, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômitos. Em pacientes com epilepsia, a perda de controle de crises também pode ocorrer. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento desses sintomas.

Deteção: testes de função hepática deverão ser realizados antes do início do tratamento e em intervalos frequentes após iniciado, especialmente durante os primeiros seis meses, de terapia em pacientes de risco (consulte o item 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). No entanto, os médicos não devem confiar totalmente na bioquímica sérica, uma vez que estes exames nem sempre apresentam alterações, sendo, portanto, fundamental a obtenção de história clínica e realização de exames físicos cuidadosos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente na presença de disfunção hepática significativa, suspeita ou aparente. Em alguns casos, a disfunção hepática progrediu apesar da descontinuação do medicamento.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática cada 6 meses.

Pacientes com suspeita ou conhecida doença mitocondrial: insuficiência hepática aguda induzida por valproato e mortes relacionadas à doença hepática têm sido reportadas em pacientes com síndrome neurometabólica hereditária causada por mutação no gene da DNA polimerase γ (POLG, ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) em uma taxa maior do que aqueles sem esta síndrome.

Deve-se suspeitar de desordens relacionadas à POLG em pacientes com histórico familiar ou sintomas sugestivos de uma desordem relacionada à POLG, incluindo, mas não limitado a encefalopatia inexplicável, epilepsia refratária (focal, mioclônica), estado de mal epilético na apresentação, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia sensomotora axonal, miopatia, ataxia cerebelar, oftalmoplegia, ou migrânea complicada com aura occipital. O teste para mutação de POLG deve ser realizado de acordo com a prática clínica atual para avaliação diagnóstica dessa desordem.

Em pacientes maiores de 2 anos com suspeita clínica de desordem mitocondrial hereditária o valproato de sódio deve ser usado apenas após tentativa e falha de outro anticonvulsivante. Este grupo mais velho de pacientes deve ser monitorado durante o tratamento com valproato de sódio para desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliação clínica regular e monitoramento dos testes de função hepática.

Pancreatite: casos de pancreatite envolvendo risco de morte foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato de sódio. Alguns desses casos foram descritos como hemorrágicos com rápida progressão dos sintomas iniciais a óbito. Alguns casos ocorreram logo após o início do uso, mas também após vários anos de uso. O índice baseado nos casos relatados excede o esperado na população em geral e houve casos nos quais a pancreatite recorreu após nova tentativa com valproato. Pacientes e responsáveis devem ser advertidos que dor abdominal, náusea, vômitos e/ou anorexia, podem ser sintomas de pancreatite, requerendo avaliação médica imediata. Se for diagnosticada pancreatite, o valproato de sódio deverá ser descontinuado. O tratamento alternativo para a condição médica subjacente deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

Comportamento e ideação suicida: tem sido relatado um aumento no risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes que utilizam medicamentos antiepiléticos para qualquer indicação. O risco aumentado de comportamento ou pensamentos suicidas com medicamentos antiepiléticos foi observado logo uma semana após

o início do tratamento medicamentoso com os antiepilépticos e persistiu durante todo o período em que o tratamento foi avaliado. O risco relativo de comportamento ou pensamentos suicidas foi maior em estudos clínicos para epilepsia do que em estudos para condições psiquiátricas ou outras, porém as diferenças com relação ao risco absoluto tanto para epilepsia quanto para indicações psiquiátricas foram similares. Qualquer um que leve em consideração a prescrição do valproato de sódio ou qualquer outro antiepiléptico deve levar em conta, o risco de comportamento ou pensamentos suicidas com o risco da doença não tratada. Epilepsia e muitas outras doenças para as quais os antiepilépticos são prescritos estão associadas com morbidade e um aumento no risco de comportamento e pensamentos suicidas. Caso o comportamento e os pensamentos suicidas surjam durante o tratamento, o prescritor deve considerar se o aparecimento destes sintomas em qualquer paciente pode estar relacionado à doença que está sendo tratada. Pacientes e responsáveis devem ser informados que os antiepilépticos aumentam o risco de comportamento e pensamentos suicidas e aconselhados sobre a necessidade de estarem alerta para surgimento ou piora dos sinais e sintomas de depressão, qualquer mudança incomum de humor ou comportamento, ou o surgimento de comportamento e pensamentos suicidas ou pensamentos sobre automutilação. Comportamentos suspeitos devem ser informados imediatamente aos profissionais de saúde.

Interação com antibióticos carbapenêmicos: o uso concomitante de ácido valproico com antibióticos carbapenêmicos não é recomendado.

Trombocitopenia: a frequência de efeitos adversos (particularmente enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. Em um estudo clínico de divalproato de sódio como monoterapia em pacientes com epilepsia, 34/126 pacientes (27%) recebendo aproximadamente 50 mg/kg/dia, em média, apresentaram pelo menos um valor de plaquetas $\leq 75 \times 10^9/L$. Aproximadamente metade desses pacientes tiveram o tratamento descontinuado, com retorno das contagens de plaquetas ao normal. Nos pacientes remanescentes, as contagens de plaquetas normalizaram-se mesmo com a continuação do tratamento. Neste estudo, a probabilidade de trombocitopenia pareceu aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥ 110 mcg/mL (mulheres) ou ≥ 135 mcg/mL (homens). O benefício terapêutico que pode acompanhar as maiores doses deverá, portanto, ser considerado contra a possibilidade de maior incidência de eventos adversos.

Uso em pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo: Um estudo observacional retrospectivo sugere um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de homens tratados com valproato nos 3 meses anteriores à concepção em comparação com o risco naqueles nascidos de homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam (ver seção de Gravidez).

O estudo não avaliou o risco de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças filhas de pais que pararam de usar valproato mais de 3 meses antes da concepção.

O paciente do sexo masculino deve ser orientado:

- Não doar esperma durante o tratamento e durante 3 meses após a interrupção do tratamento;
- Da necessidade de consultar o seu médico para discutir opções alternativas de tratamento, assim que planeja ter um filho e antes de interromper a contracepção;
- Que ele e a sua parceira devem contatar o seu médico para aconselhamento em caso de gravidez se ele tiver utilizado valproato nos 3 meses anteriores à concepção; e
- O tratamento em pacientes do sexo masculino deve ser iniciado e supervisionado por um especialista no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca.

O tratamento em pacientes do sexo masculino deve ser iniciado e supervisionado por um especialista no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca.

Há necessidade de revisões regulares por parte do médico para avaliar se o valproato continua a ser o tratamento mais adequado para o paciente e discutir alternativas de tratamento adequadas com o paciente. Isto é particularmente importante se o paciente do sexo masculino estiver planejando conceber um filho e, neste caso, antes de interromper a contracepção.

Apesar das limitações do estudo, por precaução, o prescritor deve informar os doentes do sexo masculino deste risco potencial e considerar se o valproato continua a ser o tratamento mais adequado.

Os prescritores devem discutir com a paciente a necessidade de contracepção eficaz, inclusive para a parceira, durante o uso de valproato e por 3 meses após a interrupção do tratamento.

O responsável pela comercialização do medicamento fornece materiais educativos aos profissionais de saúde. Um guia do paciente deve ser fornecido a todos os homens com potencial reprodutivo que usam valproato.

Hiperamonemia: foi relatada hiperamonemia em associação com a terapia com valproato de sódio e pode estar presente apesar dos testes de função hepática normais. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicada e vômito ou mudanças no status mental, a encefalopatia hiperamonêmica deve ser considerada e o nível de amônia deve ser mensurado. Hiperamonemia também deve ser considerada em pacientes que apresentam hipotermia. Se a amônia estiver elevada, a terapia com valproato de sódio deve ser descontinuada. Intervenções apropriadas para o tratamento da hiperamonemia deve ser iniciada, e os pacientes devem ser submetidos a investigação para determinar as desordens do ciclo da ureia.

Elevações assintomáticas de amônia são mais comuns, e quando presentes, requerem monitoramento intensivo dos níveis de amônia no plasma. Se a elevação persistir a descontinuação da terapia com valproato de sódio deve ser considerada.

Distúrbios do ciclo da ureia (DCU) e risco de Hiperamonemia: foi relatada encefalopatia hiperamonêmica, algumas vezes fatal, após o início do tratamento com valproato em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia, um grupo de anormalidades genéticas incomuns, particularmente deficiência de ornitina-transcarbamilase. Antes de iniciar o tratamento com valproato de sódio, a avaliação com relação à presença de DCU deve ser considerada nos seguintes pacientes:

- 1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma, encefalopatia associada a sobrecarga proteica, encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto, retardo mental inexplicável, ou história de amônia ou glutamina plasmáticas elevadas;
- 2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia, episódios de irritabilidade extrema, ataxia, baixos níveis de nitrogênio de ureia sanguínea, evacuação proteica;
- 3) aqueles com história familiar de DCU ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos);
- 4) aqueles com outros sinais ou sintomas de DCU. Pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas de encefalopatia hiperamonêmica inexplicável durante o tratamento com valproato devem ser tratados imediatamente (incluindo a interrupção do tratamento com valproato) e ser avaliados com relação à presença de um distúrbio do ciclo da ureia subjacente (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES e item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – subitem Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato; Pacientes com risco de hipocarnitinemia e Hepatotoxicidade/Disfunção hepática).

Pacientes com risco de hipocarnitinemia:

A administração de valproato pode desencadear a ocorrência ou agravamento de hipocarnitinemia que pode resultar em hiperamonemia (que pode levar a encefalopatia hiperamonêmica). Outros sintomas como toxicidade hepática, hipoglicemia hipocetótica, miopatia incluindo cardiomiopatia, rabdomiólise e síndrome de Fanconi foram observados, principalmente em pacientes com fatores de risco para hipocarnitinemia ou hipocarnitinemia pré-existente. O valproato pode diminuir os níveis de carnitina no sangue e nos tecidos e, portanto, prejudicar o metabolismo mitocondrial, incluindo o ciclo mitocondrial da ureia. Pacientes com risco aumentado de hipocarnitinemia sintomática quando tratados com valproato incluem pacientes com distúrbios metabólicos, como distúrbios mitocondriais relacionados à carnitina (consulte também Advertências para pacientes com doença mitocondrial conhecida ou suspeita e distúrbios do ciclo da ureia e risco de hiperamonemia), deficiência na ingestão nutricional de carnitina, pacientes com menos de 10 anos de idade, uso concomitante de medicamentos conjugados com pivalato ou de outros antiepiléticos.

Os pacientes devem ser alertados para relatar imediatamente quaisquer sinais de hiperamonemia, como ataxia, alteração da consciência, vômitos, para investigação adicional. A suplementação de carnitina deve ser considerada quando forem observados sintomas de hipocarnitinemia.

Pacientes com deficiência de carnitina primária sistêmica conhecida e corrigida para hipocarnitinemia devem ser tratados com valproato somente se os benefícios do tratamento com valproato superarem os riscos nesses pacientes e não houver alternativa terapêutica adequada. Nesses pacientes, deve ser implementado monitoramento rigoroso para recorrência de hipocarnitinemia.

Pacientes com deficiência de carnitina palmitoiltransferase (CPT) tipo II subjacente devem ser alertados sobre o maior risco de rabdomiólise ao tomar valproato. A suplementação de carnitina deve ser considerada nesses pacientes. (veja também os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, 9. REAÇÕES ADVERSAS e 10. SUPERDOSE).

Hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato: os sintomas clínicos de encefalopatia por hiperamonemia incluem frequentemente alterações agudas no nível de consciência e/ou na função cognitiva, com letargia ou vômito. Hipotermia também pode ser uma manifestação de hiperamonemia. Em muitos casos, os sintomas e sinais diminuem com a descontinuação de uma das drogas. Este evento adverso não está relacionado com uma interação farmacocinética. Não se sabe se a monoterapia com topiramato está associada a hiperamonemia.

Pacientes com erros inatos do metabolismo ou atividade mitocondrial hepática reduzida podem apresentar risco aumentado para hiperamonemia, com ou sem encefalopatia. Embora não estudada, a interação de topiramato e valproato de sódio pode exacerbar defeitos existentes ou revelar deficiências em pessoas suscetíveis.

Hipotermia: definida como uma queda da temperatura central do corpo para menos de 35°C tem sido relatada em associação com a terapia com valproato de sódio em conjunto e na ausência de hiperamonemia. Esta reação adversa também pode ocorrer em pacientes utilizando topiramato e valproato concomitantes após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato. Deve ser considerada a interrupção do valproato em pacientes que desenvolverem hipotermia, a qual pode se manifestar por uma variedade de anormalidades clínicas incluindo letargia, confusão, coma e alterações significativas em outros sistemas importantes como o cardiovascular e o respiratório. Monitoramento e avaliação clínica devem incluir a análise dos níveis de amônia no sangue.

Atrofia Cerebral/Cerebelar: houve relatos pós-comercialização de atrofia (reversível e irreversível) cerebral e cerebelar, temporariamente associadas ao uso de produtos que se dissociam em íon valproato. Em alguns casos, porém, a recuperação foi acompanhada por sequelas permanentes. Foi observado prejuízo psicomotor e atraso no desenvolvimento, entre outros problemas neurológicos, em crianças com atrofia cerebral decorrente da exposição ao valproato quando em ambiente intrauterino. As funções motoras e cognitivas dos pacientes devem ser monitoradas rotineiramente e o medicamento deve ser descontinuado nos casos de suspeita ou de aparecimento de sinais de atrofia cerebral.

Reações adversas cutâneas graves e Angioedema: reações adversas cutâneas graves (SCARs), também conhecida como síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), eritema multiforme e angioedema, foram relatadas em associação com o tratamento com ácido valproico / valproato. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e monitorados de perto. Caso sejam observados sinais de SCAR ou angioedema, é necessária uma avaliação imediata e o tratamento deve ser interrompido se o diagnóstico de SCAR ou angioedema for confirmado.

Este medicamento contém:

- **3g de sacarose a cada 5mL de xarope. Isso deve ser levado em conta para pacientes com diabetes mellitus. Pacientes com um problema hereditário raro de intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de isomaltase-sacarase não devem tomar este medicamento. Pode ser prejudicial para os dentes.**
- **propilparabeno E216 e metilparabeno E218 que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).**
- **Sorbitol, pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.**

Atenção: Deve ser usado com cautela por portadores de diabetes. Contém sacarose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose e insuficiência de sacarose-isomaltase.

Agravamento das convulsões: assim como outras drogas antiepilépticas, alguns pacientes ao invés de apresentar uma melhora no quadro convulsivo, podem apresentar uma piora reversível da frequência e severidade do quadro convulsivo (incluindo o estado epilético) ou também o aparecimento de novos tipos de convulsões com valproato. Em caso de agravamento das convulsões, os pacientes devem consultar o seu médico imediatamente.

Produtos contendo estrogênio: O valproato não reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais. (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)

Carcinogênese: Foram conduzidos estudos de dois anos de duração de carcinogenicidade em camundongos e ratos os quais receberam doses orais de valproato de 80 e 160 mg/kg/dia (que são as doses máximas toleradas nestas espécies, mas inferiores à dose máxima recomendada em humanos com base na área da superfície corporal). Foram observados fibrossarcomas em ratos machos e carcinoma hepatocelular e adenomas bronquíoloalveolares em camundongos machos em incidência ligeiramente superior do que os estudos controles simultâneos, mas comparáveis ao dados históricos de controle.

Mutagênese: estudos com valproato, usando sistemas bacterianos “in vitro” (teste de AMES) não evidenciaram potencial mutagênico, efeitos letais dominantes em camundongos, nem aumento na frequência de aberrações cromossômicas (SCE, *sister-chromatide exchange*) em um estudo citogenético “in vivo” em ratos. O valproato não foi mutagênico em bactérias (teste de Ames) ou em células L5178Y de linfoma de camundongo no local da timidina quinase (ensaio de linfoma de rato) e não induziu atividade de reparo do DNA na cultura primária de hepatócitos de rato. Valproato não induziu aberrações cromossômicas na medula óssea de ratos ou efeitos letais dominantes em camundongos após administração oral. Na literatura, após exposição intraperitoneal ao valproato, foram relatados aumento da incidência de danos ao DNA e cromossomos (quebras de fita de DNA, aberrações cromossômicas ou micronúcleos) em roedores. No entanto, a relevância dos resultados obtidos com a via intraperitoneal como via de administração é desconhecida.

Foram observadas incidências estatisticamente mais altas de troca de cromátide irmã (SCE) em pacientes expostos ao valproato em comparação com indivíduos saudáveis não expostos ao valproato.

Entretanto, esses dados podem ter sido impactados por fatores de confusão. Dois estudos publicados examinando a frequência da SCE em pacientes epiléticos tratados com valproato versus pacientes epiléticos não tratados forneceram resultados contraditórios. O significado biológico desse aumento não é conhecido.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento: efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Em camundongos, ratos e coelhos, a exposição in utero ao valproato induziu a uma diminuição no peso fetal dose dependente, restrição do crescimento intrauterino e redução no comprimento da cabeça e nádega em comparação com animais não expostos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatadas em descendentes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição in utero a doses/exposições clinicamente relevantes de valproato. Em camundongos, mudanças comportamentais também foram observadas na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda in utero da primeira geração. A relevância dessas descobertas para humanos é desconhecida.

Alteração de fertilidade: em estudos de toxicidade sub-crônica/crônica anormalidade na espermatogênese ou degeneração/atrofia testicular e uma diminuição do peso dos testículos foram relatados em ratos e cães adultos após administração oral a partir de doses de 400 mg/kg/dia e 150 mg/kg/dia, respectivamente, e os níveis de doses em que não foram observados efeitos adversos relacionados a achados testiculares foram de 270 mg/kg/dia em ratos adultos e 90 mg/kg/dia em cães adultos.. Em estudos de fertilidade em ratos, o valproato em doses de até 350 mg/kg/dia alterou o desempenho reprodutivo masculino.

Em ratos juvenis, a diminuição do peso dos testículos só foi observada em doses superiores ao máximo tolerado (de 240 mg/kg/dia por via intraperitoneal ou intravenosa) e sem nenhuma mudança histopatológica associada. Nenhum efeito foi observado sobre os órgãos reprodutivos masculinos em doses toleradas (até 90 mg/kg/dia). A relevância dos achados testiculares para a população pediátrica é desconhecida.

Efeitos teratogênicos (malformações de múltiplos sistemas orgânicos) foram demonstrados em camundongos, ratos e coelhos. Na literatura publicada, anormalidades comportamentais foram relatados em filhotes de primeira geração de camundongos e ratos após exposição *in utero* a doses / exposições de valproato clinicamente relevantes. Em ratos, mudanças comportamentais também foram observadas na 2ª e 3ª gerações, embora menos pronunciadas na 3ª geração, após uma exposição aguda no útero da primeira geração. A relevância desses achados para os seres humanos é desconhecida. O efeito do valproato no desenvolvimento testicular e na produção espermática de fertilidade em humanos não é conhecido.

Amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando valproato de sódio. A administração de valproato de sódio pode afetar a fertilidade em homens. Nos poucos casos em que o valproato foi trocado / descontinuado ou a dose diária reduzida, a diminuição em potencial de fertilidade masculina

foi relatada como reversível na maioria, mas não em todos os casos, e concepções bem-sucedidas também foram observadas.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso em idosos: não foram avaliados pacientes com mais de 65 anos nos ensaios clínicos duplo-cegos prospectivos de mania associada com transtorno bipolar. Em um estudo de revisão de caso de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) apresentavam idade superior a 65 anos. Uma alta porcentagem de pacientes acima de 65 anos de idade relatou ferimentos acidentais, infecção, dor, sonolência e tremor. A descontinuação de valproato foi ocasionalmente associada com os dois últimos eventos. Não está claro se esses eventos indicam riscos adicionais ou se resultam de doenças preexistentes e uso de medicamentos concomitantes por estes pacientes.

Sonolência em idosos: um estudo em pacientes idosos com demência revelou sonolência relacionada à droga e interrupção da sonolência. A dose inicial deve ser reduzida nesses pacientes e as reduções de dosagem ou a descontinuação devem ser consideradas em pacientes com sonolência excessiva.

Em pacientes idosos, a dosagem deve ser aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva.

Uso pediátrico: a experiência indicou que crianças com idade inferior a dois anos têm um aumento de risco considerável de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos. Neste grupo de pacientes, o valproato de sódio deverá ser usado como agente único, com extrema cautela, devendo-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento. Acima de dois anos, experiência em epilepsia indicou que a incidência de hepatotoxicidade fatal diminui consideravelmente em grupo de pacientes progressivamente mais velhos. Crianças jovens, especialmente aquelas que estejam recebendo medicamentos indutores de enzimas, irão requerer doses de manutenção maiores para alcançar as concentrações de ácido valproico não ligado e total desejados. A variabilidade das frações livres limita a utilidade clínica de monitorização das concentrações totais plasmáticas de ácido valproico. A interpretação das concentrações de ácido valproico em crianças deverá levar em consideração os fatores que afetam o metabolismo hepático e ligação às proteínas. Em pacientes com mais de dois anos de idade que são clinicamente suspeitos de terem uma doença mitocondrial hereditária, valproato de sódio só deve ser usado após a falha de outros anticonvulsivantes. Este grupo mais antigo de pacientes deve ser monitorado de perto durante o tratamento com valproato de sódio para o desenvolvimento de lesão hepática aguda com avaliações clínicas regulares e monitoramento do teste da função hepática.

A toxicologia básica e as manifestações patológicas do valproato de sódio em ratos no período neonatal (quatro dias de vida) e juvenil (14 dias de vida) são semelhantes àsquelas observadas em ratos adultos jovens. Entretanto, foram observados achados adicionais, incluindo alterações renais em ratos juvenis e alterações renais e displasia retiniana em ratos recém-nascidos. Esses achados ocorreram com a dose de 240 mg/kg/dia, uma dose aproximadamente equivalente à dose diária máxima recomendada em humanos na base de mg/m². Eles não foram encontrados com a dose de 90 mg/kg, ou 40% da dose diária máxima humana na base de mg/m².

Crianças e adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil e gestantes:

o valproato de sódio tem um alto potencial teratogênico e crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico.

O médico deve assegurar que:

- as circunstâncias individuais de cada paciente sejam avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na discussão para garantir o seu engajamento, discutir as opções terapêuticas e garantir que ela esteja ciente dos riscos e medidas necessárias para redução dos riscos;

- o potencial de gravidez seja avaliado para todas as pacientes do sexo feminino;
- a paciente entenda e reconheça os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino;
- a paciente entenda e reconheça o risco de baixo peso ao nascer para a idade gestacional para crianças expostas a valproato de sódio no útero.
- a paciente entenda a necessidade de se submeter a um exame de gravidez antes do início do tratamento e durante o tratamento, conforme necessidade;
- a paciente seja aconselhada em relação a utilização de métodos contraceptivos e que a paciente seja capaz de manter a utilização de métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com valproato de sódio;
- a paciente entenda a necessidade de revisões regulares (pelo menos anualmente) do tratamento pelo médico especialista em epilepsia;
- a paciente esteja ciente de que deve consultar o médico assim que tiver planos de engravidar para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos;
- a paciente entenda os perigos e as precauções necessárias associadas ao uso de valproato de sódio e a necessidade urgente de informar seu médico caso exista possibilidade de estar grávida;
- a paciente receba um guia do paciente.

Essas condições também devem ser avaliadas para mulheres que não são sexualmente ativas a não ser que o médico considere que existem razões convincentes que indiquem que não existe risco de gravidez.

Crianças e adolescentes do sexo feminino:

- o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente compreendam a necessidade de informá-lo assim que a paciente utilizando valproato de sódio fique menstruada pela primeira vez (menarca);
- o médico responsável deve assegurar que os pais/responsáveis pela paciente que tenha menstruado pela primeira vez, tenham informações necessárias sobre os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico, incluindo a magnitude desses riscos para crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino;
- o médico responsável também deve informá-los sobre o risco de baixo peso ao nascer para a idade gestacional para crianças expostas ao valproato de sódio no útero.
- para essas pacientes, o médico especialista deve reavaliar anualmente a necessidade da terapia com valproato de sódio e considerar alternativas para o tratamento. Caso o valproato de sódio seja o único tratamento adequado, a necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes e todas as outras medidas anteriormente descritas devem ser discutidas com a paciente e os pais/responsáveis. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes que a paciente esteja sexualmente ativa.

A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com DEPAKENE®.

Contracepção: mulheres em idade fértil que estejam utilizando valproato de sódio devem utilizar métodos contraceptivos efetivos sem interrupção durante todo o tratamento com o produto. Essas pacientes devem estar providas de informações completas quanto à prevenção a gravidez e devem ser orientadas quanto ao risco da não utilização de métodos contraceptivos efetivos. Pelo menos 1 método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo ou implante intrauterino) ou 2 métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira, deve ser utilizado. Circunstâncias individuais devem ser avaliadas em todos os casos, envolvendo a paciente na

discussão quanto a escolha do método contraceptivo para garantir o seu engajamento e aderência ao método escolhido. Mesmo que a paciente tenha amenorreia, ela deve seguir todos os conselhos sobre contracepção eficaz.

Revisão anual do tratamento: deve ser realizada preferencialmente com um médico especialista. O médico deve revisar o tratamento pelo menos anualmente quando o valproato de sódio foi a escolha mais adequada para a paciente. O médico deverá garantir que a paciente tenha entendido e reconhecido os riscos de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino.

Planejamento da gravidez:

- Para a indicação de Epilepsia, caso a paciente estiver planejando engravidar ou engravide, o médico especialista deverá reavaliar o tratamento com valproato de sódio e considerar alternativas terapêuticas. O médico deve realizar todo esforço necessário para fazer a transição do tratamento para uma alternativa apropriada antes da concepção e antes de interromper os métodos contraceptivos. Se a transição de tratamento não for possível, a paciente deverá receber aconselhamento adicional quanto aos riscos do uso de valproato de sódio para o bebê para suportar a paciente quanto a decisão de fazer um planejamento familiar.

Se, apesar dos riscos conhecidos de valproato de sódio na gestação e após uma avaliação cuidadosa levando em consideração tratamentos alternativos, em circunstâncias excepcionais a paciente grávida poderá receber valproato de sódio para o tratamento de epilepsia. Nesse caso recomenda-se que seja prescrita a menor dose eficaz, dividida em diversas doses menores a serem administradas durante o dia. É preferível a escolha da formulação de liberação prolongada para se evitar altos picos de concentração plasmática.

Caso a paciente engravide, ela deve informar ao seu médico imediatamente para que o tratamento seja reavaliado e outras opções sejam consideradas. Durante a gestação, crises tônico-clônicas maternas e estado epilético com hipóxia podem acarretar em risco de morte para a mãe e para o bebê.

Todas as pacientes expostas ao valproato de sódio durante a gestação devem realizar um monitoramento pré-natal especializado para detectar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural ou outras malformações.

As evidências disponíveis não indicam que a suplementação com folato antes da gestação possa prevenir o risco de defeitos no tubo neural, que podem ocorrer em qualquer gestação.

O farmacêutico deve garantir que a paciente seja aconselhada a não descontinuar o tratamento com valproato de sódio e consultar o médico imediatamente caso esteja planejando engravidar ou engravide.

Materiais educacionais: como forma de esclarecer os profissionais de saúde e os pacientes quanto à exposição ao valproato de sódio, a Abbott providenciará materiais educacionais como um Guia Médico para reforçar as precauções do uso do produto. Além disso, providenciará um Guia do Paciente quanto ao uso em mulher em idade fértil e os detalhes sobre os programas de prevenção à gravidez. O Guia do Paciente deverá estar disponível para todas as pacientes em idade fértil utilizando valproato de sódio.

Para tratamento de Epilepsia:

Categoria de risco: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Atenção: Contém o corante vermelho allura 129 que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

Teratogenicidade e efeitos de desenvolvimento da exposição feminina e masculina

Risco de exposição à gravidez relacionado ao valproato

Verificou-se que o valproato atravessa a barreira placentária tanto em espécies animais como em humanos.

Risco de gravidez relacionada ao valproato de sódio: em mulheres, o valproato de sódio administrado como monoterapia ou como politerapia está frequentemente associado à uma gestação anormal. Dados disponíveis mostram um risco maior de malformações congênitas graves e distúrbios no neurodesenvolvimento em com amonoterapia ou politerapia com valproato de sódio (concomitantemente com outros medicamentos antiepiléticos) em comparação com a população não exposta ao valproato de sódio.

Risco para filhos de pais tratados com valproato de sódio: um estudo observacional retrospectivo com registros médicos eletrônicos em 3 países nórdicos europeus sugere um risco aumentado de transtornos do neurodesenvolvimento em crianças (de 0 a 11 anos de idade), nascidas de homens tratados com valproato nos 3 meses anteriores à concepção em comparação com o risco naqueles nascidos de homens tratados com lamotrigina ou levetiracetam.

O risco cumulativo ajustado de transtornos do neurodesenvolvimento variou entre 4,0% a 5,6% no grupo utilizando valproato comparado a variação de 2,3% a 3,2% do grupo de exposição à monoterapia composta de lamotrigina/levetiracetam.

A taxa de risco ajustada (HR) agrupada para transtornos do neurodesenvolvimento em geral obtida globalmente a partir da meta-análise dos conjuntos de dados foi de 1,50 (95% IC: 1,09, 2,07). Devido às limitações do estudo, não é possível determinar qual dos subtipos de transtornos do neurodesenvolvimento (transtorno do espectro do autismo, deficiência intelectual, transtorno de comunicação, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios do movimento) contribui para o aumento geral do risco de transtornos do neurodesenvolvimento.

Os dados do estudo em pacientes do sexo masculino apresentaram limitações, incluindo diferenças entre os grupos nas condições para os quais os medicamentos foram utilizados e nos tempos de acompanhamento. O estudo não investigou o risco em crianças nascidas de homens que pararam de usar valproato mais de 3 meses antes da concepção.

Os dados mostraram que cerca de 5 em cada 100 crianças tiveram uma alteração do desenvolvimento neurológico quando nasceram de pais tratados com valproato, em comparação com cerca de 3 em cada 100 quando nasceram de pais tratados com lamotrigina ou levetiracetam.

O possível risco em crianças nascidas de homens tratados com valproato nos 3 meses anteriores à concepção é inferior ao risco previamente confirmado em crianças nascidas de mulheres tratadas com valproato durante gravidez.

Opções terapêuticas alternativas e a necessidade de contracepção eficaz durante o uso de valproato e por 3 meses após a interrupção do tratamento devem ser discutidas regularmente com pacientes do sexo masculino com potencial reprodutivo (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

).

Más formações congênitas decorrentes da exposição no útero: uma meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) demonstrou que aproximadamente 11% das crianças filhas de mulheres epiléticas expostas a monoterapia com valproato de sódio durante a gravidez tiveram graves más formações congênitas. Isso é maior do que o risco de más formações na população em geral (cerca de 2-3%). O risco de más formações congênitas maiores em crianças após exposição uterina à politerapia de antiepiléptico incluindo valproato de sódio é maior do que com politerapia de antiepiléptico sem valproato de sódio. Esse risco é dose-dependente para a monoterapia de valproato de sódio e dados disponíveis sugerem que é dose-dependente para a politerapia com valproato de sódio. No entanto, uma dose limite para a qual não exista risco não pode ser estabelecida baseada nos dados disponíveis. Dados disponíveis demonstraram um aumento na incidência de más formações maiores e menores. Os tipos mais comuns de má formação incluem defeitos do tubo neural, dismorfismo facial, fissura de lábio e palato, crânio-ostenose, problemas cardíacos, defeitos renais e urogenitais, defeitos nos membros (incluindo aplasia bilateral do rádio) e múltiplas anomalias envolvendo vários sistemas do corpo.

A exposição no útero ao valproato de sódio pode resultar em má formação ocular (incluindo coloboma, microftalmos) que foram reportados juntamente com outras más formações congênitas. Essa má formação ocular pode afetar a visão.

A exposição no útero ao valproato de sódio também pode resultar em deficiência/perda auditiva devido a malformações da orelha e/ou nariz (efeito secundário) e/ou devido à toxicidade direta na função auditiva. Os casos descrevem surdez unilateral e bilateral ou deficiência auditiva. Monitoramento de sinais e sintomas de ototoxicidade é recomendado.

Transtornos de neurodesenvolvimento decorrentes da exposição no útero: dados disponíveis demonstraram que a exposição ao valproato de sódio em ambiente intrauterino pode causar efeitos adversos no desenvolvimento mental e físico para a criança exposta. O risco de distúrbios no neurodesenvolvimento (incluindo autismo) parece ser dose-dependente, quando usado o valproato de sódio é utilizado em monoterapia mas uma dose limite para a qual não exista risco não pode ser estabelecida baseado nos dados disponíveis. Quando valproato de sódio é administrado em politerapia com outros medicamentos antiepilépticos durante a gestação, os riscos de distúrbios de neurodesenvolvimento no feto foram também significativamente maiores quando comparados com crianças da população em geral ou nascidos de mães epiléticas não-tratadas. O exato período gestacional predispostos a esses riscos é incerto e a possibilidade do risco durante toda a gestação não pode ser excluída.

Quando valproato de sódio é administrado em monoterapia, estudos em crianças em idade pré-escolar, expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino demonstraram que até 30-40% dos desenvolvimentos tardios no desenvolvimento primário como fala e andar tardio, baixa habilidade intelectual, habilidades linguísticas pobres (fala e entendimento) e problemas de memória, possivelmente indicando distúrbios no desenvolvimento neurológico. O coeficiente de inteligência (QI) avaliado em crianças em idade escolar (6 anos) com história de exposição intrauterina ao valproato de sódio foi, em média, 7-10 pontos abaixo das de crianças expostas a outros antiepilépticos.

Apesar de o papel dos fatores de confusão não poderem ser excluídos, há provas em crianças expostas ao valproato de sódio de que o risco de dano intelectual pode ser independente de QI materno. Existem dados limitados sobre uso prolongado. Os dados disponíveis demonstram que crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino tem um maior risco de apresentar transtorno do espectro autista (cerca de três vezes) e autismo infantil (cerca de cinco vezes) em comparação com a população geral do estudo. Os dados disponíveis sugerem que crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente intrauterino apresentam risco aumentado de desenvolver

transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) (aproximadamente 1,5 vezes) comparado com a população em geral.

Baixo peso ao nascer para a idade gestacional devido à exposição no útero: A exposição no útero ao valproato pode levar a um baixo peso ao nascer para a idade gestacional. Em estudos pré-clínicos, foi demonstrada uma redução do peso fetal relacionada à dose em animais expostos ao valproato no útero em comparação com animais não expostos. Estudos epidemiológicos relataram uma redução no peso médio ao nascer e maior risco de nascer com baixo peso ao nascer (<2500 gramas) ou pequeno para a idade gestacional (definido como peso ao nascer abaixo do 10º percentil corrigido para a idade gestacional, estratificado por sexo) para crianças expostas ao valproato no útero em comparação com crianças não expostas ou expostas à lamotrigina. Os dados disponíveis em humanos não permitem concluir sobre um potencial efeito relacionado à dose.

Risco em neonatos:

- Casos de síndrome hemorrágica foram relatados muito raramente em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez. Essa síndrome hemorrágica está relacionada com trombocitopenia, hipofibrinogenemia e/ou a diminuição de outros fatores de coagulação. Afibrinogenemia também foi relatada e pode ser fatal. Porém, essa síndrome deve ser distinguida da diminuição dos fatores de vitamina K induzido pelo fenobarbital e os indutores enzimáticos. A contagem plaquetária e testes e fatores de coagulação devem ser investigados em neonatos.
- Casos de hipoglicemia foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Casos de hipotireoidismo foram relatados em recém-nascidos que as mães utilizaram valproato de sódio durante a gravidez.
- Síndrome de abstinência (por exemplo, irritabilidade, hiperexcitação, agitação hipercinésia, transtornos de tonicidade, tremor, convulsões e transtornos alimentares) pode ocorrer em recém-nascidos de mães utilizaram valproato de sódio no último trimestre da gravidez.

Lactação: o valproato de sódio é excretado no leite humano com uma concentração que varia entre 1% a 10% dos níveis séricos maternos. Transtornos hematológicos foram notados em neonatos/crianças lactentes de mães tratadas com valproato de sódio. A decisão quanto a descontinuação da amamentação ou da terapia com valproato de sódio deve ser feita levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a paciente.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Use criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: como o valproato de sódio pode produzir depressão no sistema nervoso central (SNC), especialmente quando combinado com outro depressor do SNC (por exemplo: álcool), pacientes devem ser aconselhados a não se ocupar de atividades perigosas, como dirigir automóveis ou operar maquinário perigoso, até que se saiba se o paciente não teve sonolência com o uso do medicamento.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com ácido valproico e até 2 semanas após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de medicamentos coadministrados na depuração do valproato

Os medicamentos que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, particularmente aqueles que elevam os níveis das glicuroniltransferases (tais como ritonavir), podem aumentar a depuração de valproato. Por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (ou primidona) podem duplicar a depuração de valproato. Assim, pacientes em monoterapia geralmente apresentarão meias-vidas maiores e concentrações mais altas do que pacientes recebendo politerapia com medicamentos antiepiléticos. Em contraste, medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como por exemplo, os antidepressivos, deverão ter pouco efeito sobre a depuração do valproato, porque a oxidação mediada por microsossomos do citocromo P450 é uma via metabólica secundária relativamente não importante, comparada à glicuronidação e beta-oxidação. Devido a essas alterações na depuração de valproato, a monitorização de suas concentrações e de medicamentos concomitantes deverá ser intensificada sempre que medicamentos indutores de enzimas forem introduzidos ou retirados. A lista seguinte fornece informações sobre o potencial ou a influência de uma série de medicamentos comumente prescritos sobre a farmacocinética do valproato de sódio até o momento reportados.

Medicamentos com importante potencial de interação

ácido acetilsalicílico: um estudo envolvendo a coadministração de ácido acetilsalicílico em doses antipiréticas (11 a 16 mg/kg) a pacientes pediátricos (n=6) revelou um decréscimo na proteína ligada e uma inibição do metabolismo do valproato de sódio. A fração livre de valproato de sódio aumenta quatro vezes na presença de ácido acetilsalicílico, quando comparada com o valproato de sódio, administrado como monoterapia. A via da β -oxidação consistindo de 2-E-ácido valproico, 3-OH-ácido valproico, e 3-ceto ácido valproico foi diminuída de 25% do total de metabólitos excretados quando o valproato de sódio foi administrado sozinho, para 8,3% quando na presença de ácido acetilsalicílico. Cuidados devem ser observados se valproato de sódio e ácido acetilsalicílico forem administrados concomitantemente.

antibióticos carbapenêmicos: uma redução clínica significativa na concentração sérica de valproato de sódio foi relatada em pacientes recebendo antibióticos carbapenêmicos (ex. ertapenem, imipenem e meropenem) e pode resultar na perda de controle das crises. O mecanismo desta interação ainda não é bem compreendido. As concentrações séricas de valproato de sódio devem ser monitoradas frequentemente após o início da terapia carbapenêmica. Terapias antibacterianas ou anticonvulsivantes alternativas devem ser consideradas, caso a concentração sérica de valproato de sódio caia significativamente ou haja piora no controle das crises.

colestiramina: colestiramina pode levar a uma diminuição nos níveis plasmáticos de ácido valproico quando coadministrados

contraceptivos hormonais contendo estrogênio: contraceptivos hormonais contendo estrogênio podem aumentar o *clearance* do valproato o que pode diminuir a concentração de valproato e aumentar a frequência de crises epiléticas. Recomenda-se que os médicos monitorem os níveis séricos de valproato e sua resposta clínica quando houver introdução ou retirada de medicamentos contendo estrogênio, preferencialmente durante os intervalos do ciclo de contraceptivos hormonais (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

felbamato: um estudo envolvendo a coadministração de 1200 mg/dia de felbamato com valproato de sódio em pacientes com epilepsia (n=10) revelou um aumento no pico de concentração média de valproato de 35% (de 86 a 115 mcg/mL) comparado com a administração isolada de valproato de sódio. O aumento da dose de felbamato

para 2400 mg/dia aumentou o pico de concentração média do valproato para 133 mcg/mL (aumento adicional de 16%). Uma diminuição na dosagem de valproato de sódio pode ser necessária quando a terapia com felbamato for iniciada.

Dipirona: pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar na eficácia clínica do valproato potencialmente diminuída. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle da convulsão ou controle do humor) e considerar monitoramento dos níveis séricos de valproato conforme apropriado.

Metotrexato: Alguns relatos de casos descrevem uma diminuição significativa dos níveis séricos de valproato após a administração de metotrexato, com ocorrência de convulsões. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle de convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato conforme apropriado.

inibidores da protease: inibidores da protease como lopinavir e ritonavir diminuem os níveis plasmáticos de ácido valproico quando coadministrados.

rifampicina: um estudo de coadministração de dose única de ácido valproico (7 mg/kg), 36 horas após uso diário de rifampicina (600 mg) por cinco noites consecutivas, revelou aumento de 40% na depuração de ácido valproico oral. Neste caso, a dose de ácido valproico deve ser ajustada, quando necessário.

Medicamentos conjugados com pivalato: Administração concomitante de medicamentos conjugados com pivalato e valproato que diminuem os níveis de carnitina (como cefditoreno pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam e pivampicilina) podem desencadear a ocorrência de hipocarnitinemia (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Administração concomitante destes medicamentos com valproato não é recomendada. Pacientes nos quais a coadministração não pode ser evitada devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de hipocarnitinemia.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

antiácidos: um estudo envolvendo a coadministração de 500 mg de valproato de sódio com antiácidos comumente usados (ex: hidróxidos de magnésio e alumínio em doses de 160 mEq) não revelou efeito na extensão da absorção do valproato.

clorpromazina: um estudo envolvendo a administração de 100 a 300 mg/dia de clorpromazina a pacientes esquizofrênicos que já estavam recebendo valproato de sódio (200 mg, duas vezes ao dia) revelou um aumento de 15% dos níveis plasmáticos do valproato.

haloperidol: um estudo envolvendo a administração de 6 a 10 mg/dia de haloperidol a pacientes esquizofrênicos já recebendo valproato de sódio (200 mg, duas vezes ao dia) não revelou alterações significativas nos níveis plasmáticos mais baixos de valproato.

cimetidina e ranitidina: não alteram a depuração do valproato.

Efeitos do valproato em outros medicamentos

O valproato de sódio é um fraco inibidor de algumas isoenzimas do sistema citocromo P450, epoxidrase e glucuroniltransferase. A lista seguinte fornece informações a respeito da potencial influência do valproato de sódio sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica de medicamentos mais comumente prescritos. Esta lista não é definitiva uma vez que novas interações são continuamente relatadas.

Medicamentos com importante potencial de interação

amitriptilina/nortriptilina: a administração de uma dose única oral de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntários saudáveis (10 homens e 5 mulheres) que receberam valproato de sódio (500 mg duas vezes ao dia), resultou numa diminuição de 21% na depuração plasmática da amitriptilina e de 34% na depuração total da nortriptilina. Há relatos raros de uso concomitante do valproato de sódio e da amitriptilina que resultaram em aumento do nível da

amitriptilina. O uso concomitante de valproato de sódio e amitriptilina raramente foi associado com toxicidade. O monitoramento dos níveis de amitriptilina deve ser considerado para pacientes recebendo valproato de sódio concomitantemente com amitriptilina. Deve-se considerar a diminuição da dose de amitriptilina/nortriptilina na presença de valproato de sódio.

carbamazepina (CBZ)/carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E): os níveis séricos de CBZ diminuíram 17% enquanto que os de CBZ-E aumentaram em torno de 45% na coadministração de valproato e CBZ em pacientes epilépticos.

clonazepam: o uso concomitante de valproato de sódio e de clonazepam pode induzir estado de ausência em pacientes com história desse tipo de crises convulsivas.

diazepam: o valproato de sódio desloca o diazepam de seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe seu metabolismo. A coadministração de valproato (1500 mg diariamente) aumentou a fração livre de diazepam (10 mg) em 90% em voluntários sadios (n=6). A depuração plasmática e o volume de distribuição do diazepam livre foram reduzidos em 25% e 20%, respectivamente, na presença de valproato de sódio. A meia-vida de eliminação do diazepam permaneceu inalterada com a adição de valproato de sódio.

etossuximida: o valproato de sódio inibe o metabolismo de etossuximida. A administração de uma dose única de etossuximida de 500 mg com valproato de sódio (800 a 1600 mg/dia) a voluntários sadios (n=6), foi acompanhada por um aumento de 25% na meia-vida de eliminação da etossuximida e um decréscimo de 15% na sua depuração total quando comparado a etossuximida administrada como monoterapia. Pacientes recebendo valproato e etossuximida, especialmente em conjunto com outros anticonvulsivantes, devem ser monitorados em relação às alterações das concentrações séricas de ambas as substâncias.

lamotrigina: em um estudo envolvendo dez voluntários sadios, a meia-vida de eliminação da lamotrigina no estado de equilíbrio aumentou de 26 para 70 horas quando administrada em conjunto com valproato de sódio (aumento de 165%). Portanto, a dose de lamotrigina deverá ser reduzida nesses casos. Reações graves de pele (como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) foram relatadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato de sódio. Verificar a bula de lamotrigina para obter informações sobre a dosagem de lamotrigina em casos de administração concomitante com valproato de sódio.

fenobarbital: o valproato de sódio inibe o metabolismo do fenobarbital. A coadministração de valproato (250 mg duas vezes ao dia por 14 dias) com fenobarbital a indivíduos normais (n=6) resultou num aumento de 50% na meia-vida e numa redução de 30% na depuração plasmática do fenobarbital (dose única 60 mg). A fração da dose de fenobarbital excretada inalterada aumentou 50% na presença de valproato de sódio. Há evidências de depressão grave do SNC, com ou sem elevações significativas das concentrações séricas de barbiturato ou de valproato. Todos os pacientes recebendo tratamento concomitante com barbiturato devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade neurológica. Se possível, as concentrações séricas de barbituratos deverão ser determinadas e a dosagem deverá ser reduzida, quando necessário.

fenitoína: o valproato de sódio desloca a fenitoína de sua ligação com a albumina plasmática e inibe seu metabolismo hepático. A coadministração de valproato de sódio (400 mg, 3 vezes ao dia) e fenitoína (250 mg), em voluntários sadios (n=7), foi associada com aumento de 60% na fração livre de fenitoína. A depuração plasmática total e o volume aparente de distribuição da fenitoína aumentaram em 30% na presença de valproato de sódio. Há relatos de desencadeamento de crises com a combinação de valproato de sódio e fenitoína em pacientes com epilepsia. Se necessário, deve-se ajustar a dose de fenitoína de acordo com a situação clínica.

Os níveis dos metabólitos de ácido valproico podem aumentar caso haja uso concomitante entre fenitoína ou fenobarbital. Portanto, pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hiperamonemia.

primidona: é metabolizada em barbiturato e portanto pode também estar envolvida em interação semelhante à do valproato de sódio com fenobarbital.

propofol: uma interação clinicamente significativa entre valproato de sódio e propofol pode ocorrer levando a um aumento no nível sanguíneo de propofol. Portanto, quando coadministrado com valproato de sódio, a dose de propofol deve ser reduzida.

nimodipino: tratamento concomitante de nimodipino com valproato de sódio pode aumentar a concentração plasmática de nimodipino até 50%.

tolbutamida: em experimentos “in vitro”, a fração livre de tolbutamida foi aumentada de 20% para 50% quando adicionada em amostras plasmáticas de pacientes tratados com valproato de sódio. A relevância clínica desse fato é desconhecida.

Canabidiol: em pacientes de todas as idades que recebem concomitantemente valproato e canabidiol com doses de 10 a 25 mg/kg e valproato, estudos clínicos relataram aumentos da ALT três vezes maiores que o limite normal superior em 19% desses pacientes. Interação medicamentosa entre valproato e canabidiol pode resultar em um risco aumentado de elevação das transaminases hepáticas (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O monitoramento hepático adequado deve ser realizado quando o valproato é usado com canabidiol e redução de doses ou descontinuação devem ser consideradas em caso de anomalias significativas dos parâmetros hepáticos.

topiramato e acetazolamida: administração concomitante de sódio e do topiramato ou acetazolamida foi associada com hiperamonemia, e/ou encefalopatia. Pacientes tratados com esses medicamentos devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de encefalopatia hiperamonemiaca. A administração concomitante de topiramato com valproato de sódio também foi associada com hipotermia em pacientes que já haviam tolerado cada medicamento sozinho. O nível sanguíneo de amônia deve ser mensurado em pacientes com relatado início de hipotermia.

varfarina: em um estudo “in vitro”, o valproato aumentou a fração não ligada de varfarina em até 32,6%. A relevância terapêutica deste achado é desconhecida; entretanto, testes para monitorização de coagulação deverão ser realizados se o tratamento com valproato de sódio for instituído em pacientes tomando anticoagulantes.

zidovudina: em 6 pacientes soropositivos para HIV, a depuração da zidovudina (100 mg a cada 8 horas) diminuiu em 38% após a administração de valproato de sódio (250 ou 500 mg a cada 8 horas); a meia-vida da zidovudina ficou inalterada.

quetiapina: a coadministração de valproato de sódio e quetiapina pode aumentar o risco de neutropenia/leucopenia.

clozapina: o tratamento concomitante com clozapina e valproato de sódio pode aumentar o risco de neutropenia. Quando essa associação for necessária, é recomendado monitoramento cuidadoso desse paciente.

Medicamentos para os quais não foi detectada nenhuma interação ou com interação sem relevância clínica

paracetamol: o valproato de sódio não apresentou nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos do paracetamol quando administrado concomitantemente à três pacientes com epilepsia.

lítio: a coadministração de valproato de sódio (500 mg duas vezes ao dia) e lítio (300 mg três vezes ao dia) a voluntários sadios do sexo masculino (n=16) não apresentou efeitos no estado de equilíbrio cinético do lítio.

lorazepam: a administração de lorazepam (1 mg, duas vezes ao dia) concomitante com valproato de sódio (500 mg, duas vezes ao dia) em voluntários homens sadios (n=9) foi acompanhada por uma diminuição de 17% na depuração plasmática do lorazepam.

olanzapina: o valproato de sódio pode diminuir a concentração plasmática de olanzapina.

rufinamida: o valproato de sódio pode aumentar o nível plasmático de rufinamida. Esse aumento é dependente da concentração de valproato de sódio. Deve-se monitorar os pacientes, principalmente crianças uma vez que o efeito é maior nessa população.

Exame laboratorial: o valproato é eliminado parcialmente pela urina, como metabólito cetônico, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados do teste de corpos cetônicos na urina.

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação, ou com uma elevação paulatina da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

Ingestão concomitante com outras substâncias: DEPAKENE® não deve ser ingerido com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz.

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 30 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

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

DEPAKENE® 50mg/mL: líquido límpido, de coloração vermelho-alaranjado a vermelho framboesa, com odor e sabor característico de cereja e livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil: a terapia com valproato de sódio deve ser iniciada e supervisionada por um médico especialista no tratamento de epilepsia. O tratamento com valproato de sódio somente deve ser iniciado em crianças e adolescentes do sexo feminino e mulheres em idade fértil se outros tratamentos alternativos forem ineficazes ou não tolerados pelas pacientes. O valproato de sódio deve ser prescrito e dispensado em conformidade com as medidas de prevenção à gravidez, conforme descrito no item 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. Após o médico especialista determinar que a paciente está adequada, preferencialmente, o valproato de sódio deve ser prescrito como monoterapia e na menor dose eficaz, se possível utilizar a formulação de liberação prolongada. A dose diária deve ser dividida em, pelo menos, 2 doses individuais.

DEPAKENE® é indicado como monoterapia ou terapia adjuvante em crises complexas parciais em pacientes adultos e pediátricos acima de dez anos e em crises de ausência simples e complexa. Como a dosagem de valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações de fenobarbital, carbamazepina e / ou fenitoína podem ser afetadas.

Os pacientes devem iniciar a terapia na monoterapia, conversão para monoterapia ou dose a ser acrescentada no tratamento adjuvante com 10 a 15 mg/kg/dia. A dose deve ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica ótima. De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia.

Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada, os níveis plasmáticos deverão ser medidos para avaliar se estão ou não dentro dos limites terapêuticos aceitáveis (50 a 100 mcg/mL). Não existem dados sobre a segurança do valproato para uso de doses maiores do que 60 mg/kg/dia.

Convulsões parciais complexas (CPC)

Para adultos e crianças com 10 anos ou mais.

Monoterapia (tratamento inicial): o valproato de sódio não foi estudado sistematicamente como tratamento inicial. A probabilidade de ocorrer trombocitopenia aumenta significativamente com concentração plasmática total de valproato acima de 110 mcg/mL em mulheres e 135 mcg/mL em homens. O benefício de melhor controle das convulsões com doses mais elevadas deve ser pesado contra a possibilidade de maior incidência de reações adversas.

Conversão para monoterapia: a dose do medicamento antiepiléticos usado concomitantemente, comumente pode ser reduzida em aproximadamente 25% a cada duas semanas. Esta redução pode ser iniciada quando se começa o tratamento com valproato de sódio, ou adiada em uma ou duas semanas se existir preocupação com a possibilidade de ocorrerem convulsões com a redução. A velocidade e a duração da retirada do medicamento antiepilético concomitante pode ser altamente variável e os pacientes devem ser monitorados durante este período quanto ao aumento da frequência de convulsões.

Tratamento adjuvante: se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada. Em um estudo de tratamento adjuvante de convulsões parciais complexas, no qual os pacientes estavam recebendo tanto carbamazepina quanto fenitoína além do valproato de sódio, não foi necessário ajuste das doses de carbamazepina ou de fenitoína. Entretanto, considerando que o valproato pode interagir com essas substâncias ou outros antiepiléticos comumente administrados, bem como com outros medicamentos, recomenda-se determinar periodicamente a concentração plasmática dos antiepiléticos concomitantes durante a fase inicial do tratamento.

Crises de ausência simples e complexa: a dose inicial recomendada é de 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais, em 5 a 10 mg/kg/dia, até que as convulsões sejam controladas ou até que o aparecimento de efeitos colaterais impeça outros aumentos. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.

Não foi estabelecida uma boa correlação entre a dose diária, concentrações séricas e efeito terapêutico. Entretanto, as concentrações séricas terapêuticas do valproato para a maioria dos pacientes com convulsões tipo ausência devem variar de 50 a 100 mcg/mL. Alguns pacientes podem ser controlados com concentrações séricas mais baixas ou mais elevadas.

Na medida em que a dose do valproato de sódio é titulada para cima, as concentrações sanguíneas do fenobarbital e/ou fenitoína podem ser afetadas.

O quadro a seguir é um guia para administração da dose diária inicial de DEPAKENE® 15 mg/kg/dia:

Peso(kg)	Dose total diária (mg)	Número de medidas de 5 mL de xarope		
		Primeira Dose do Dia (ex.: 7 horas)	Segunda Dose do Dia (ex.: 15 horas)	Terceira Dose do Dia (ex.: 23 horas)
10-24,9	250	0	0	1
25-39,9	500	1	0	1
40-59,9	750	1	1	1
60-74,9	1000	1	1	2
75-89,9	1250	2	1	2

Interrupção do tratamento: medicamentos antiepiléticos não devem ser interrompidos repentinamente em pacientes que os recebem para prevenir crises graves, devido à grande possibilidade de ocorrência de estado de mal epilético, seguido de má oxigenação cerebral e risco à vida. A interrupção repentina do tratamento com este medicamento cessará o efeito terapêutico, o que poderá ser danoso ao paciente devido às características da doença para a qual este medicamento está indicado.

Recomendações gerais de dosagem

Pacientes idosos: devido a um decréscimo na depuração do valproato não ligado e possivelmente a uma maior sensibilidade à sonolência nos idosos, a dose inicial deverá ser reduzida nesses pacientes.

A dose deverá ser aumentada mais lentamente e com regular monitorização da ingestão de alimentos e líquidos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos. Reduções de dose ou descontinuação do valproato de sódio devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de alimentos ou líquidos e em pacientes com sonolência excessiva. A melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica e na tolerabilidade.

Pacientes com insuficiência renal: pode ser necessária a diminuição de dose em pacientes com insuficiência renal ou aumentar a dose em pacientes sob tratamento de hemodiálise. O ácido valproico é dialisável (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A dose deve ser ajustada de acordo com o monitoramento clínico do paciente.

Irritação gastrointestinal: pacientes que apresentam irritação gastrointestinal podem ser beneficiados com a administração do medicamento juntamente com a alimentação ou com uma elevação gradativa da dose a partir de um baixo nível de dose inicial.

Efeitos adversos relacionados à dose: a frequência de efeitos adversos (particularmente a elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia) pode estar relacionada à dose. A probabilidade de trombocitopenia parece aumentar significativamente em concentrações totais de valproato ≥ 110 mcg/mL (mulheres) ou ≥ 135 mcg/mL (homens). O benefício de um melhor efeito terapêutico com doses mais altas deve ser avaliado contra a possibilidade de uma maior incidência de eventos adversos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir possivelmente relacionadas ao valproato de sódio estão exibidas conforme classificação do sistema MedDRA. A frequência de reações adversas está classificada conforme abaixo:

Frequência das Reações Adversas	Parâmetros
$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)	muito comum
$\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	comum (frequente)
$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)	incomum (infrequente)
$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)	rara
$< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)	muito rara
Não pode ser estimada	Desconhecida

Sistemas	Frequência	Reação adversa
-----------------	-------------------	-----------------------

Alterações congênitas, hereditárias e genéticas	Más formações congênitas e distúrbios de desenvolvimento – ver item 5. Advertências e Precauções.	
	Desconhecida	Porfíria aguda
Alterações do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Trombocitopenia
	Incomum	Anemia, anemia hipocrômica, leucopenia, trombocitopenia púrpura.
	Desconhecida	Agranulocitose, deficiência de anemia folato, anemia macrocítica, anemia aplásica, falência da medula óssea, eosinofilia, hipofibrinogenemia, linfocitose, macrocitose, pancitopenia, inibição da agregação plaquetária.
Investigações	Comum	Aumento de peso, perda de peso.
	Incomum	Aumento da alanina aminotransferase ¹ , aumento do aspartato aminotransferase, aumento creatinina sanguínea, diminuição de folato sanguíneo, aumento de lactato desidrogenase sanguíneo ¹ , aumento de ureia sanguínea, aumento do nível de droga, anormalidade de testes de função do fígado ¹ , aumento de iodo ligado à proteína, diminuição da contagem de glóbulos brancos.
	Desconhecida	Forma adquirida ou pseudo-anomalia de Pelger-Huët ¹⁴ Aumento de bilirrubina sérica ¹ , diminuição de carnitina, anormalidade do teste de função da tireoide.
Alteração do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência, tremor
	Comum	Amnesia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia, alteração da fala.
	Incomum	Afasia, incoordenação motora, disartria, distonia, encefalopatia ² , hipercinesia, hiperreflexia, hipertonia, hipoestesia, hiporreflexia, convulsão ³ , estupor, discinesia tardia, alteração na visão.
	Desconhecida	Asterixis, atrofia cerebelar ⁴ , atrofia cerebral ⁴ , desordem cognitiva, coma, desordem extrapiramidal, distúrbio de atenção, deficiência da memória, parkinsonismo, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras prejudicadas, sedação ⁵
Alteração do labirinto e ouvido	Comum	Zumbido no ouvido
	Incomum	Surdez ⁶ , distúrbio auditivo, hiperacusia, vertigem.
	Desconhecida	Dor de ouvido
Alteração respiratória, torácica e mediastino	Incomum	Tosse, dispneia, disfonia, epistaxe.
	Desconhecido	Efusão pleural
Alteração gastrointestinal	Muito comum	Náusea ⁷
	Comum	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia ⁷ , flatulência, vômitos ⁷ .
	Incomum	Incontinência anal, alteração anorretal, mau hálito, boca seca, disfagia, eructação, sangramento gengival, glossite, hematêmese, melena, pancreatite ⁸ , tenesmo retal, hipersecreção salivar.

	Desconhecida	Distúrbios gengivais, hipertrofia gengivais, aumento da glândula parótida.
Alteração urinária e renal	Incomum	Hematuria, urgência em urinar, poliúria, incontinência urinária.
	Desconhecida	Enurese, síndrome Fanconi ⁹ , falência renal, nefrite túbulo-intersticial.
Alteração nos tecidos e pele	Comum	Alopecia ¹⁰ , equimose, prurido, <i>rash</i> cutâneo.
	Incomum	Acne, Angioedema, dermatite esfoliativa, pele seca, eczema, eritema nodoso, hiperidrose, alteração na unha, petéquias, seborreia.
	Desconhecida	Vasculite cutânea, síndrome de hipersensibilidade sistêmica a drogas (Síndrome DRESS ou SHSD), eritema multiforme, alteração do cabelo, Hiperpigmentação, alteração do leito ungueal, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
Alteração tecidos conectivos e muscular esquelético	Incomum	Espasmo muscular, convulsão muscular, fraqueza muscular.
	Desconhecida	Diminuição da densidade óssea, dor óssea, osteopenia, osteoporose, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico.
Alteração endócrina	Desconhecida	Hiperandrogenismo ¹¹ , hipotireoidismo, secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
Alteração do metabolismo e nutrição	Comum	Diminuição do apetite, Aumento do apetite.
	Incomum	Hipercalcemia, hipernatremia, hipoglicemia, hiponatremia, hipoproteinemia.
	Desconhecida	Deficiência de biotina, dislipidemia, hiperamonemia, Hipocarnitinemia (ver itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), resistência à insulina, obesidade.
Neoplasias benignas, malignas e não específicas (incluem cistos e pólipos)	Incomum	Hemangioma de pele
	Desconhecida	Síndrome mielodisplástica
Desordens vasculares	Incomum	Hipotensão ortostática, palidez, desordem vascular periferal, vasodilatação.
Alterações gerais e condições de administração local	Muito comum	Astenia
	Comum	Alteração na marcha, edema periférico.
	Incomum	Dor no peito, edema facial, pirexia.
	Desconhecida	Hipotermia
Alteração hepatobiliar	Desconhecida	Hepatotoxicidade
Alteração na mama e sistema reprodutivo	Incomum	Amenorreia, dismenorreia, disfunção erétil, menorragia, alteração menstrual, metrorragia, hemorragia vaginal.
	Desconhecida	Aumento das mamas, galactorréia, infertilidade masculina ¹² , menstruação irregular, ovário policístico.

Alteração psiquiátrica	Comum	Sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo, pensamento anormal.
	Incomum	Agitação, ansiedade, apatia, catatonia, delírio, humor eufórico, alucinação, hostilidade, transtorno de personalidade.
	Desconhecido	Comportamento anormal, agressão, angústia emocional, transtorno de aprendizagem, transtorno psicótico.
Alteração cardíaca	Incomum	Bradicardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia.
Alteração nos olhos	Comum	Ambliopia, diplopia
	Incomum	Cromatopsia, olho ressecado, distúrbio ocular, dor nos olhos, desordem da lacrimal, miose, fotofobia, deficiência visual.
Alteração do sistema imunológico	Desconhecida	Reação anafilática, hipersensibilidade.
Infecção e infestações	Comum	Infecção
	Incomum	Bronquite, furúnculo, gastroenterite, herpes simples, gripe, rinite, sinusite.
	Desconhecida	Otite média, pneumonia, infecção do trato urinário.
Lesão, intoxicação e complicações processuais	Comum	Lesão

1 Pode refletir em uma potencial hepatotoxicidade séria.

2 Encefalopatia com ou sem febre foi identificada pouco tempo após a introdução de monoterapia com valproato de sódio sem evidência de disfunção hepática ou altos níveis plasmáticos inapropriados de valproato. Apesar da recuperação ser efetiva com a descontinuação do medicamento, houve casos fatais em pacientes com encefalopatia hiperamônica, particularmente em pacientes com distúrbio do ciclo de ureia subjacente. Encefalopatia na ausência de níveis elevados de amônia também foi observada.

3 Considerar crises graves e verificar item 5. Advertências e Precauções.

4 Reversíveis e irreversíveis. Atrofia cerebral também foi observada em crianças expostas ao valproato de sódio em ambiente uterino que levou a diversas formas de eventos neurológicos, incluindo atrasos de desenvolvimento e prejuízo psicomotor.

5 Observado que pacientes recebendo somente valproato de sódio mas ocorreu em sua maioria em pacientes recebendo terapia combinada. Sedação normalmente diminui após a redução de outros medicamentos antiepiléticos.

6 Reversíveis ou irreversíveis.

7 Esses efeitos são normalmente transitórios e raramente requerem descontinuação da terapia.

8 Inclui pancreatite aguda, incluindo fatalidades.

9 Observada primariamente em crianças.

10 Reversíveis.

11 Com eventos aumentados de hirsutismo, virilismo, acne, alopecia de padrão masculino, andrôgeno.

12 Incluindo azoospermia, análise de sêmen anormal, diminuição da contagem de espermatozoides, morfologia anormal dos espermatozoides, aspermia e diminuição da motilidade dos espermatozoides.

13 Casos isolados de morfologia adquirida de Pelger-Huet.

Reconhecer isso é crucial para a descontinuação dos valproatos, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.

14 Casos isolados de anomalia adquirida de Pelger-Huet. Reconhecer isso é crucial para a descontinuação do ácido valproico / valproato, pois a descontinuação é o único tratamento se for induzida por medicamentos e evita ainda o sobrediagnóstico desnecessário de doenças neoplásicas, como a síndrome mielodisplásica. Esta anomalia morfológica também pode estar associada a outras citopenias.

População pediátrica

O perfil de segurança do valproato na população pediátrica é comparável ao dos adultos, mas alguns efeitos adversos as reações são mais graves ou observadas principalmente na população pediátrica. Existe um risco particular de lesão hepática grave em bebês e crianças pequenas, especialmente com idade inferior a três anos. Crianças pequenas também estão em risco particular de pancreatite. Esses riscos diminuem com o aumento da idade (consulte a Seção 5).

Transtornos psiquiátricos, como agressão, agitação, perturbação da atenção, comportamento anormal, hiperatividade psicomotora e distúrbio de aprendizagem são observados principalmente na população pediátrica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

Notificar as suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante, pois permite o monitoramento contínuo do risco-benefício do medicamento. Solicitamos a todos os profissionais de saúde que notifiquem qualquer suspeita de reação adversa à empresa e através do sistema de notificações da vigilância sanitária.

Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses de valproato de sódio acima do recomendado podem resultar em sonolência, bloqueio cardíaco, hipotensão e colapso/choque circulatório e coma profundo. Fatalidades têm sido relatadas; no entanto, os pacientes têm se recuperado de níveis plasmáticos de valproato tão altos quanto 2120 mcg/mL.

A presença de teor de sódio nas formulações de DEPAKENE® pode resultar em hipernatremia quando administradas em doses acima do recomendado.

Em caso de superdosagem de valproato resultando em hiperamonemia, a carnitina pode ser administrada por via intravenosa para tentar normalizar os níveis de amônia.

Em situações de superdosagem, a fração da substância não ligada à proteína é alta e hemodiálise ou hemodíálise mais hemoperfusão podem resultar em uma significativa remoção da substância. O benefício da lavagem gástrica ou emese varia com o tempo de ingestão. Medidas de suporte geral devem ser aplicadas, com particular atenção para a manutenção do fluxo urinário.

O uso de naloxona pode ser útil para reverter os efeitos depressores de elevadas doses de valproato sobre o SNC. Como a naloxona pode teoricamente reverter os efeitos antiepilépticos do valproato de sódio, deve ser usada com cautela.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0553.0315



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

Registrado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo – SP
CNPJ 56.998.701/0001-16

Produzido por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro – RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

ABBOTT CENTER
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

BU 31

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/10/2025.





Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

Histórico de alterações do texto de bula – DEPAKENE®

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 da petição	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/10/2025	Versão Atual	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
21/11/2024	1591250/24-2	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
17/07/2024	0978375/24-6	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

									AMB X 100 ML + COP
21/06/2024	0849071/24-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS III) DIZERES LEGAIS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
17/04/2024	0488262/24-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
10/04/2024	0453981241	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
21/03/2024	0350217246	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

		Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
20/03/2024	Versão Atual	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
11/10/2023	1085689239	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
05/04/2023	0355228/23-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

									AMB X 100 ML + COP
20/06/2022	4310866/22-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	4. CONTRAINDICAÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML 50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
18/03/2022	1182413/22-6	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
28/01/2022	0360510/22-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
13/12/2021	6204927/21-3	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	---	---	---	---	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

		publicação no Bulário RDC 60/12							50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
09/12/2021	5042168/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	1. INDICAÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III) Dizeres legais	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
09/04/2021	1359091/21-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
18/02/2020	0498719/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações no item: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
10/01/2020	0092505/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS no item: 5. Advertências e precauções	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

		RDC 60/12							50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
23/10/2019	2567034/19-4	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS no item: 5. Advertências e precauções	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
15/03/2019	0230488/19-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
15/06/2018	0481063/18-5	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar III) Dizeres legais	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
29/03/2018	0247278/18-3	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000

27/04/2017	0732965/17-2	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 5. Advertências e Precauções ▪ 6. Interações Medicamentosas ▪ 8. Posologia e Modo de usar ▪ 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
25/11/2016	2525758/16-7	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
03/08/2016	2146843/16-5	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 8. Posologia e modo de usar ▪ 9. Reações adversas	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
02/03/2016	1321888/16-3	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 4. Contraindicações ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 8. Posologia e modo de usar Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
02/10/2015	0879045/15-1	10451 - MEDICAMEN	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50

		TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					itens: ▪ I. Identificação do medicamento ▪ 4. Contraindicações ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 7. Cuidados de armazenamento do medicamento ▪ 8. Posologia e modo de usar ▪ 9. Reações adversas Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.		300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
07/05/2015	0402906/15-2	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 4. Contraindicações ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 8. Posologia e modo de usar ▪ 9. Reações adversas Foram realizadas alterações editoriais sem alteração de informação nos demais itens da bula.	VP	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
01/07/2014	0517952/14-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 5. Advertências e precauções ▪ 6. Interações medicamentosas ▪ 9. Reações adversas ▪ 10. Superdose	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
22/08/2013	0700583/13-1	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de	---	---	---	---	As bulas de DEPAKENE® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: ▪ 2. Resultados de eficácia	VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25



Abbott Laboratórios do Brasil Ltda
 Rua Michigan, 735
 São Paulo, Brasil
 CEP: 04566-905
 T: (11) 5536-7000

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					4. Contraindicações 5. Advertências e precauções		500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML
03/06/2013	0435738/13-8	10458 - MEDICAMEN TO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	1ª submissão no Bulário Eletrônico e alteração do farmacêutico responsável nos Dizeres Legais	VP/VPS	250 MG CAP CT FR VD AMB X 25 250 MG CAP CT FR VD AMB X 50 300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 50 50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: DEPAKENE					
Nome do Produto	DEPAKENE	Complemento da Marca		Número do Processo	25351.020622/2004-37
Número da Regularização	105530315	Data da Regularização	01/09/2004	Vencimento da Regularização	09/2029
Empresa Detentora da Regularização	ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA	CNPJ	56.998.701/0001-16	AFE	1.00.553-1
Princípio Ativo	VALPROATO DE sódio, ÁCIDO VALPRÓICO			Categoria Regulatória	Novo
Medicamento de referência	MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA DESDE 12/11/2012				
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			ATC	
Tipo de Priorização	Ordinária	Parecer Público	-	Processo(s) Clone	Acesse aqui
Bulário Eletrônico	Acesse aqui	Rotulagem			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML + COP Ativo	1055303150011	XAROPE	01/09/2004	30 meses
Princípio Ativo	VALPROATO DE sódio				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	- Primária - Frasco de vidro âmbar - Secundária - Cartucho - Acessório - COPO DOSADOR 1 Unidade(s)				
Local de Fabricação	Fabricante: ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA. CNPJ: - 56.998.701/0012-79 Endereço: RIO DE JANEIRO - RJ - BRASIL Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 10 anos				
Destinação	Comercial				
Tarja	Vermelha sob restrição				
Apresentação fracionada	Não				
2	250 MG CAP CT FR PLAS OPC X 25 INATIVA	1055303150028	CAPSULA GELATINOSA MOLE	01/09/2004	24 meses
Princípio Ativo	ÁCIDO VALPRÓICO VALPROATO DE sódio				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				

Embalagem	- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO - Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA					
Local de Fabricação	-					
Via de Administração	ORAL					
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE					
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"					
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de					
Destinação	Comercial					
Tarja	Vermelha sob restrição					
Apresentação fracionada	Não					
3	250 MG CAP MOLE CT FR VD AMB X 25 Ativo	1055303150036	Cápsula Mole	01/09/2004	24 meses	
Princípio Ativo	ÁCIDO VALPRÓICO					
Complemento Diferencial da Apresentação	-					
Embalagem	- Primária - Frasco de vidro âmbar - Secundária - Cartucho					
Local de Fabricação	Fabricante: ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA. CNPJ: - 56.998.701/0012-79 Endereço: RIO DE JANEIRO - RJ - BRASIL Etapas de Fabricação: Processo produtivo completo					
Via de Administração	ORAL					
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE					
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita					
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 10 anos					
Destinação	Comercial					
Tarja	Vermelha sob restrição					
Apresentação fracionada	Não					
4	300 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 Ativo	1055303150044	COMPRIMIDO REVESTIDO	01/09/2004	24 meses	
Princípio Ativo	VALPROATO DE sódio					
Complemento Diferencial da Apresentação	-					
Embalagem	- Primária - Frasco de vidro âmbar - Secundária - Cartucho					
Local de Fabricação	Fabricante: ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA. CNPJ: - 56.998.701/0012-79 Endereço: RIO DE JANEIRO - RJ - BRASIL Etapas de Fabricação: Processo produtivo completo					

Via de Administração	ORAL					
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE					
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita					
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 10 anos					
Destinação	Comercial					
Tarja	Vermelha sob restrição					
Apresentação fracionada	Não					
5	500 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 50 Ativo	1055303150052	COMPRIMIDO REVESTIDO	01/09/2004	24 meses	
Princípio Ativo	VALPROATO DE sódlo					
Complemento Diferencial da Apresentação	-					
Embalagem	- Primária - Frasco de plástico opaco - Secundária - Cartucho					
Local de Fabricação	Fabricante: ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA. CNPJ: - 56.998.701/0012-79 Endereço: RIO DE JANEIRO - RJ - BRASIL Etapas de Fabricação: Processo produtivo completo					
Via de Administração	ORAL					
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE					
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita					
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 10 anos					
Destinação	Institucional Comercial					
Tarja	Vermelha sob restrição					
Apresentação fracionada	Não					
6	500 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 25 Ativo	1055303150060	COMPRIMIDO REVESTIDO	01/09/2004	24 meses	
Princípio Ativo	VALPROATO DE sódlo					
Complemento Diferencial da Apresentação	-					
Embalagem	- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO - Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA					
Local de Fabricação	Fabricante: ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA. CNPJ: - 56.998.701/0012-79 Endereço: RIO DE JANEIRO - RJ - BRASIL Etapas de Fabricação: Processo produtivo completo					
Via de Administração	ORAL					

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 10 anos				
Destinação	Comercial				
Tarja	Vermelha sob restrição				
Apresentação fracionada	Não				
7	250 MG CAP MOLE CT FR VD AMB X 50 Ativo	1055303150079	Cápsula Mole	01/09/2004	24 meses
Princípio Ativo	ÁCIDO VALPRÓICO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	- Primária - Frasco de vidro âmbar - Secundária - Cartucho				
Local de Fabricação	Fabricante: ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA. CNPJ: - 56.998.701/0012-79 Endereço: RIO DE JANEIRO - RJ - BRASIL Eta				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 10 anos de idade				
Destinação	Comercial Institucional				
Tarja	Vermelha sob restrição				
Apresentação fracionada	Não				
8	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 25 Ativo	1055303150087	COMPRIMIDO REVESTIDO	01/09/2004	24 meses
Princípio Ativo	VALPROATO DE sódlo				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	- Primária - Frasco de vidro âmbar - Secundária - Cartucho				
Local de Fabricação	Fabricante: ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA. CNPJ: - 56.998.701/0012-79 Endereço: RIO DE JANEIRO - RJ - BRASIL Eta				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				

Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita					
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 10 anos					
Destinação	Comercial					
Tarja	Vermelha sob restrição					
Apresentação fracionada	Não					
9	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 50 Ativo	1055303150095	COMPRIMIDO REVESTIDO	01/09/2004	24 meses	
Princípio Ativo	VALPROATO DE sódlo					
Complemento Diferencial da Apresentação	-					
Embalagem	- Primária - Frasco de vidro âmbar - Secundária - Cartucho					
Local de Fabricação	Fabricante: ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA. CNPJ: - 56.998.701/0012-79 Endereço: RIO DE JANEIRO - RJ - BRASIL Etapas de Fabricação: Processo produtivo completo					
Via de Administração	ORAL					
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE					
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita					
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 10 anos					
Destinação	Comercial					
Tarja	Vermelha sob restrição					
Apresentação fracionada	Não					
10	250 MG CAP MOLE CT FR VD AMB X 7 Ativo	1055303150109	Cápsula Mole	01/09/2004	24 meses	
Princípio Ativo	ÁCIDO VALPRÓICO					
Complemento Diferencial da Apresentação	-					
Embalagem	- Primária - Frasco de vidro âmbar - Secundária - Cartucho					
Local de Fabricação	Fabricante: ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA. CNPJ: - 56.998.701/0012-79 Endereço: RIO DE JANEIRO - RJ - BRASIL Etapas de Fabricação: Processo produtivo completo					
Via de Administração	ORAL					
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE					
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita					
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 10 anos					

Destinação	Comercial				
Tarja	Vermelha sob restrição				
Apresentação fracionada	Não				
11	50 MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP Ativo	1055303150117	XAROPE	01/09/2004	30 meses
Princípio Ativo	VALPROATO DE sódlo				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	- Primária - Frasco de vidro âmbar - Secundária - Cartucho - Acessório - COPO DOSADOR 1 Unidade(s)				
Local de Fabricação	Fabricante: ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA. CNPJ: - 56.998.701/0012-79 Endereço: RIO DE JANEIRO - RJ - BRASIL Etapas de Fabricação: Processo produtivo completo				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 10 anos				
Destinação	Comercial				
Tarja	Vermelha sob restrição				
Apresentação fracionada	Não				

Dados da Empresa Nacional	
Razão Social CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA	CNPJ 05.782.733/0001-49
Nome Fantasia CIAMED	
Endereço na Internet	SAC
Endereço Completo RUA SEVERINO AUGUSTO PRETTO, Nº 560 - SANTO ANTÃO CEP: 95.960-000	Cidade/UF ENCANTADO/RS
Responsável Técnico KERLIN CONZATTI CASANOVA	Responsável Legal RENATA CASAGRANDE GALIOTTO

Dados do Cadastro		
Nº da Autorização 1.05785-3	Data da Autorização 06/04/2004	Situação Ativa
Nº do Processo <u>25025.082948/2003-79</u>	Autorização Medicamento	
Atividades / Classes		
Armazenar Medicamento		
Distribuir Medicamento		
Expedir Medicamento		
Transportar Medicamento		
		Voltar

DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS AO CONTROLE ESPECIAL
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 1621575241

PHARMA AVANTI LTDA / 49.598.054/0001-90
25351.445196/2024-94 / 2101460
ARMAZENAR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
IMPORTAR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
722 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE -
IMPORTAR (SOMENTE MATRIZ) / 1599861241

FARMA FITO FARMACIA E FITOTERAPIA LTDA / 57.991.156/0001-07
25351.447443/2024-97 / 5149784
COMÉRCIO: PRODUTOS DE HIGIENE
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS CONTENDO SUBSTÂNCIAS SUJEITAS AO CONTROLE
ESPECIAL
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS AO CONTROLE ESPECIAL
MANIPULAÇÃO DE PRODUTOS MAGISTRAIS
MANIPULAÇÃO DE PRODUTOS OFICINAIS
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 1620819244

RESOLUÇÃO-RE Nº 4.396, DE 27 DE NOVEMBRO DE 2024

O COORDENADOR DE AUTORIZAÇÃO DE FUNCIONAMENTO DE EMPRESAS DA
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere
o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução
da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Alterar a Autorização de Funcionamento das Empresas constantes
no anexo desta Resolução.

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

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

DROGARIA DARIO LTDA / 39.365.816/0001-54
25351.525967/2020-01 / 7781127
COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE
HIGIENE / PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS, INCLUSIVE SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL
PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS: -
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 1621554244

Creare Electronics Indústria e Comercio Ltda / 16.927.835/0001-21
25351.100504/2014-02 / 8103261
ARMAZENAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISTRIBUIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
EXPEDIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
866 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - ENDEREÇO / 1576349241

INNOVARE GESTAO E COMERCIO LTDA / 20.513.786/0001-58
25351.664500/2023-10 / 8290866
ARMAZENAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISTRIBUIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
EXPEDIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
IMPORTAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE
ATIVIDADES / 1582779244

M C & J DE QUEIROZ DROGARIA E PERFUMARIA LTDA / 15.687.358/0001-01
25351.656537/2021-11 / 7818222
COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE
HIGIENE / PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS AO CONTROLE ESPECIAL
PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS: -
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 1620940248

SIMONE SCHAFFEL NOGUEIRA LTDA / 03.435.570/0001-00
25351.658255/2014-11 / 7321269
COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE
HIGIENE / PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS, INCLUSIVE SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL
DISPENSACÃO DE PLANTAS MEDICINAIS: -
PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS: -
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 1613357249

ELROI TECNOLOGIA HOSPITALAR LTDA / 10.335.819/0001-63
25351.111570/2014-16 / 8102940
ARMAZENAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISTRIBUIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
EXPEDIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
829 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - RAZÃO SOCIAL / 1591731241

C3B - COMERCIO DE IMPORTACAO E EXPORTACAO LTDA / 29.327.902/0001-19
25351.440998/2024-16 / 2101166
ARMAZENAR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
IMPORTAR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
7170 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE -
AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 1583433244

WAA DROGARIA LTDA / 48.370.438/0001-98
25351.637201/2022-21 / 7952621
COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE
HIGIENE / PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS, INCLUSIVE SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL
DISPENSACÃO DE PLANTAS MEDICINAIS: -
PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS: -
7113 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - ENDEREÇO / 1583797246

LOGINEI R. R. DE MOURA LTDA / 03.333.708/0001-52
25351.005397/2003-28 / 0261745
COMÉRCIO: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS, INCLUSIVE SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL
PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS: -
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 1621061248

FARMACIA ESQUINATTI LTDA / 94.591.690/0001-44
25351.060409/2014-30 / 7103734
COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE
HIGIENE / PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS, INCLUSIVE SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 1621231241

AMX2 COSMETICOS LTDA / 22.359.471/0001-23
25351.309297/2019-35 / 4009888

ARMAZENAR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
EMBALAR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
FABRICAR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
FRACIONAR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
REEMBALAR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
724 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - RAZÃO
SOCIAL / 1613846240

DROGARIA FERREIRA RAMOS LTDA / 36.078.390/0001-60
25351.974267/2020-38 / 7751010
COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE
HIGIENE / PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS, INCLUSIVE SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL
PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS: -
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 1613834241

SUPREMO INDUSTRIA DE INSTRUMENTOS CIRURGICOS E ODONTOLOGICOS LTDA /
26.161.820/0001-59
25351.665108/2017-40 / 8160842
ARMAZENAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISTRIBUIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
EMBALAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
EXPEDIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
EXPORTAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
FABRICAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
IMPORTAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
REEMBALAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
829 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - RAZÃO SOCIAL / 1621363244

DROGARIA GOMES OLIVEIRA LTDA / 20.615.480/0001-02
25351.413982/2014-51 / 7240671
COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE
HIGIENE / PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS, INCLUSIVE SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL
FRACIONAMENTO: -
PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS: -
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 1621345246

DENTAL ROMANO LTDA ME / 20.586.994/0001-87
25351.525821/2017-51 / 8156926
ARMAZENAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISTRIBUIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
EXPEDIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
866 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - ENDEREÇO / 1583485244

COUSANDIER EMPRESARIAL LTDA / 11.769.228/0001-67
25351.425915/2024-51 / 4074928
IMPORTAR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
7187 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE -
AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE CLASSE / 1583361243

FARMACIA ECONOMICA DE SERRITA LTDA / 37.736.939/0001-29
25351.756605/2020-51 / 7738626
COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE
HIGIENE / PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS, INCLUSIVE SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL
PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS: -
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 1621295249

GONCALVES E GLIER DROGARIA BEM ESTAR LTDA / 20.759.443/0001-78
25351.023250/2015-53 / 7367159
COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE
HIGIENE / PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS, INCLUSIVE SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL
PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS: -
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 1613510241

MCM FARMACIA E DROGARIA LTDA / 51.339.098/0001-47
25351.677182/2023-57 / 5036645
COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE
HIGIENE / PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS, INCLUSIVE SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL
PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS: -
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 1613557248

CASA DO SABAO LTDA / 32.570.119/0001-96
25351.371696/2020-59 / 3098833
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EMBALAR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
FABRICAR: SANEANTE DOMIS.
FRACIONAR: SANEANTE DOMIS.
REEMBALAR: SANEANTE DOMIS.
732 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - RAZÃO SOCIAL /
1613743246

MEDBE LTDA / 44.668.021/0001-55
25351.506276/2022-61 / 8247402
ARMAZENAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISTRIBUIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
EXPEDIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
IMPORTAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
829 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - RAZÃO SOCIAL / 1621380246

DROGARIA MANOEL GAYA III LTDA- ME / 07.044.558/0001-18
25351.413998/2014-63 / 7235057
COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE
HIGIENE / PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS, INCLUSIVE SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL
PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS: -
7113 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - ENDEREÇO / 1583745246

DROGARIA ALTINOPOLIS LTDA / 11.990.729/0001-79
25351.359399/2010-63 / 0669123
COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE
HIGIENE / PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS, INCLUSIVE SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 1614101248

SERTAO MEDICAMENTOS & HOSPITALARES & ODONTOLOGICOS LTDA /
32.386.986/0001-76
25351.126047/2022-67 / 7919931
COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE
HIGIENE / PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)



DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS, INCLUSIVE SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL
DISPENSACÃO DE PLANTAS MEDICINAIS: -
PRESTACÃO DE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS: -
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 1613440243

DROGARIA POPULAR 37 LTDA / 11.401.385/0001-15
25351.111851/2012-70 / 0849034
COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE / PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS, INCLUSIVE SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 1621421244

CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA / 05.782.733/0001-49
25351.339974/2012-71 / 8098393
ARMAZENAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISTRIBUIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
EXPEDIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
IMPORTAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
TRANSPORTAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 1583391240

DAFF INDUSTRIAL LTDA / 21.868.692/0001-64
25351.427549/2024-74 / 8303507
ARMAZENAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISTRIBUIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
EXPEDIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
IMPORTAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 1583633243

CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA / 05.782.733/0001-49
25025.082948/2003-79 / 1057853
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO
70792 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E/OU INSUMOS FARMACÊUTICOS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 1583392246

BIOS - DIAGNOSTICA INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS BIOLOGICOS LTDA / 06.074.511/0001-34
25351.160592/2005-81 / 8025240
ARMAZENAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISTRIBUIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
EMBALAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
EXPEDIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
FABRICAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
IMPORTAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
829 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - RAZÃO SOCIAL / 1620766248

FARMAFACIL ZN LTDA / 54.246.628/0001-09
25351.131032/2024-82 / 5084251
COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE / PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS, INCLUSIVE SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 1620826241

BOLTZ INDUSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS QUÍMICOS LTDA - ME / 17.305.035/0001-31
25351.069541/2013-91 / 3054026
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EMBALAR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
EXPORTAR: SANEANTE DOMIS.
FABRICAR: SANEANTE DOMIS.
FRACIONAR: SANEANTE DOMIS.
IMPORTAR: SANEANTE DOMIS.
REEMBALAR: SANEANTE DOMIS.
716 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 1576410242
25351.069541/2013-91 / 3054026
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EMBALAR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
EXPORTAR: SANEANTE DOMIS.
FABRICAR: SANEANTE DOMIS.
FRACIONAR: SANEANTE DOMIS.
IMPORTAR: SANEANTE DOMIS.
REEMBALAR: SANEANTE DOMIS.
716 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 1575930242

SUPPLYMED COMERCIO MATERIAIS DENTARIOS MEDICOS E DESCARTAVEIS LTDA / 54.205.374/0001-72
25351.342702/2024-94 / 8294551
ARMAZENAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISTRIBUIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
EXPEDIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
866 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - ENDEREÇO / 1583578242

C3B - COMERCIO DE IMPORTACAO E EXPORTACAO LTDA / 29.327.902/0001-19
25351.440857/2024-95 / 3136629
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
IMPORTAR: SANEANTE DOMIS.
716 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 1583432248

FARMACIA DO TRABALHADOR JARDINENSE LTDA / 22.064.291/0001-14
25351.696169/2015-97 / 7448711
COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE / PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
DISPENSACÃO DE MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS AO CONTROLE ESPECIAL
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 1621344240

ADO TRANSPORTADORA LTDA / 32.535.267/0001-70
25351.389871/2024-98 / 4072944
ARMAZENAR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE
TRANSPORTAR: COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE

7170 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 1592898246

J L MATERIAL CIRURGICO LTDA / 40.842.791/0001-11
25351.013690/00-45 / 8003414
DISTRIBUIR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
IMPORTAR: PRODUTOS PARA SAÚDE (DISPOSITIVOS MÉDICOS)
866 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - ENDEREÇO / 1585060241

RESOLUÇÃO-RE Nº 4.397, DE 27 DE NOVEMBRO DE 2024

O COORDENADOR DE AUTORIZAÇÃO DE FUNCIONAMENTO DE EMPRESAS DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da 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

LEADS MEDICAL COMERCIO DE MATERIAIS HOSPITALARES LTDA / 12.810.613/0002-54
25351.098291/2021-41 / 8218673
866 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - ENDEREÇO / 1576996247
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
O documento apresentado, emitido pela autoridade sanitária local competente, não atesta o cumprimento dos requisitos técnicos para as atividades e classes autorizadas, conforme disposto no artigo 15 e artigo 18 da RDC nº 16/2014.

RESOLUÇÃO-RE Nº 4.398, DE 27 DE NOVEMBRO DE 2024

O COORDENADOR DE AUTORIZAÇÃO DE FUNCIONAMENTO DE EMPRESAS DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da 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

UNIAO HOSPITALAR LTDA / 57.152.657/0001-91
25351.444294/2024-12 / 1322360
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
704 - AE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL / 1592340245

FARMACIA A K CORDEIRO LTDA / 52.936.787/0002-82
25351.445306/2024-18 / 1322569
MANIPULAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 1601748248

VIA MED COMERCIO E SERVICOS DE MEDICAMENTOS MATERIAIS E EQUIPAMENTOS LTDA / 29.212.208/0001-56
25351.444249/2024-50 / 1322893
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
704 - AE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL / 1591998247

FARMACIA DE MANIPULACAO MIOTTO E PALAVRO LTDA / 53.423.498/0001-61
25351.445346/2024-60 / 1322572
MANIPULAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 1602883246

RESOLUÇÃO-RE Nº 4.399, DE 27 DE NOVEMBRO DE 2024

O COORDENADOR DE AUTORIZAÇÃO DE FUNCIONAMENTO DE EMPRESAS DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da 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

CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA / 05.782.733/0001-49
25351.139591/2004-97 / 1214995
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO
70808 - AE - ALTERAÇÃO - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADE / 1583425241

RESOLUÇÃO-RE Nº 4.400, DE 27 DE NOVEMBRO DE 2024

O COORDENADOR DE AUTORIZAÇÃO DE FUNCIONAMENTO DE EMPRESAS DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:
Art. 1º. Cancelar as Autorizações de Funcionamento constantes no anexo desta Resolução.
Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

DOW BRASIL INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS QUIMICOS LTDA / 60.435.351/0001-57
25351.050727/2011-19 / 3047563
719 - AFE - CANCELAMENTO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS / 1528566246
MOTIVO DO CANCELAMENTO:
Cancelamento a pedido da empresa.

DOCE VIDA BELEZA & SAUDE COSMETICOS LTDA / 29.803.542/0001-84
25351.529132/2019-88 / 4013802
70574 - AFE/AE - Cancelamento de Ofício / 1618679246
MOTIVO DO CANCELAMENTO:
Empresa com situação cadastral baixada junto à Receita Federal do Brasil - RFB.



Consultas / Funcionamento de Empresa Nacional / Resultado / Detalhamento

Última atualização da base de dados: 03/11/2025 às 00:00:00

Dados da Empresa Nacional

Razão Social

CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA

CNPJ

05.782.733/0002-20

Nome Fantasia

CIAMED

Endereço na Internet**SAC****Endereço Completo**

R ANTONIO DELLAI, 670 - VILA SANTUCCI CEP: 13..61-4-1

Cidade/UF

LEME/SP

Responsável Técnico

NATÁLIA QUATEL ACCORDI

Responsável LegalPATRICIA CANDIDO FRANCO
ROSOLEN

Dados do Cadastro

Nº da Autorização

1.26400-3

Data da Autorização

08/11/2021

Situação

Ativa

Nº do Processo25351.458974/2021-62**Autorização**Medicamento **Especial****Atividades / Classes****Armazenar**

- Medicamento

Distribuir

- Medicamento

Expedir

- Medicamento

Dados de Inspeção

Nenhum registro encontrado

[Voltar](#)

Dados de Inspeção
Nenhum registro encontrado

RESOLUÇÃO RE Nº 4.189, DE 5 DE NOVEMBRO DE 2021

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 173-B, aliado ao art. 54, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Indeferir o pedido de 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

IZADORA PEREIRA OLIVEIRA / 36.072.350/0001-00
25351.247026/2020-12 / 7717390
7427 - AFE/AE - ALTERAÇÃO - ENDEREÇO, POR ATO PÚBLICO / 3986981217
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação de declaração emitida pela autoridade competente ou a cópia do ato público que originou a alteração.

COOPERATIVA CENTRAL DE COOPERATIVAS UNIMED DO RIO GRANDE DO SUL LTDA / 02.494.715/0001-73
25351.359140/2014-40 / 1107646
7152 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 1727991214
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não cumprimento da exigência formulada sob o número de notificação 1797579/21-4, contrariando os artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005.

BEST LOG SOLUTIONS LOGISTICA LTDA / 05.261.084/0001-30
25351.477105/2017-51 / 8155721
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4041729211
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação de Relatório de Inspeção que ateste o cumprimento dos requisitos técnicos para as atividades e classes pleiteadas, emitido pela autoridade sanitária local competente, conforme disposto no artigo 15 e artigo 18 da RDC nº 16/2014.

RESOLUÇÃO RE Nº 4.190, DE 5 DE NOVEMBRO DE 2021

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 173-B, aliado ao art. 54, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º 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

HEALTHS GARDENS DIST. DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS P/ A SAUDE SOCIEDADE LTDA / 32.680.580/0001-00
25351.423518/2021-00 / 1264065
704 - AE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL / 1710646217

NEW TCE FARMA LOG TRANSPORTES LTDA. / 41.605.140/0001-70
25351.459051/2021-28 / 1264034
7176 - AE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - TRANSPORTADORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL / 3927002216

CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA / 05.782.733/0002-20
25351.458974/2021-62 / 1264003
704 - AE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL / 3926855215

RESOLUÇÃO RE Nº 4.191, DE 5 DE NOVEMBRO DE 2021

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 173-B, aliado ao art. 54, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Alterar 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

LUIZ JOAQUIM DOS SANTOS DISTRIBUIDORA / 28.498.027/0001-75
25351.049180/2021-10 / 1262078
7108 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - ENDEREÇO / 4076353218

SOS DISTRIBUIDORA IMPORTADORA E EXPORTADORA DE PRODUTOS PARA SAUDE LTDA / 28.289.799/0001-05
25351.559806/2017-15 / 1171972
7017 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - ARMAZENADORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - RAZÃO SOCIAL / 3974215212

toc terminais de operação de cargas Ltda. / 67.546.671/0005-57
25351.563771/2014-33 / 1119371
7014 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS - TRANSPORTADORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - ENDEREÇO / 4112518218

DOXS LOGISTICA INTEGRADA LTDA / 10.329.139/0001-37
25351.212811/2021-35 / 1262186
7254 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - TRANSPORTADORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4076333217

SCARAMUSSA COMERCIO E REPRESENTAÇÕES LTDA / 11.202.622/0001-19
25351.747626/2014-50 / 1131321
7108 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - ENDEREÇO / 4011950211

DORA MEDICAMENTOS LTDA / 30.936.479/0001-33
25351.423991/2019-64 / 1191975

7108 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - ENDEREÇO / 4076350219

TNT MERCURIO CARGAS E ENCOMENDAS EXPRESSAS LTDA / 95.591.723/0091-75
25351.938782/2016-68 / 1154578
7013 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS - TRANSPORTADORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - RAZÃO SOCIAL / 4011705217
25351.938782/2016-68 / 1154578
7014 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS - TRANSPORTADORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - ENDEREÇO / 4011676217

EMMARKA DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA / 09.092.152/0001-36
25351.800748/2008-70 / 1222132
7105 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4011875210

RESOLUÇÃO RE Nº 4.192, DE 5 DE NOVEMBRO DE 2021

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 173-B, aliado ao art. 54, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Indeferir o Pedido de Autorização 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

CIRULABOR PRODUTOS CIRURGICOS LTDA - EPP / 47.063.094/0001-01
25351.448189/2021-00 / 704 - AE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL / 3910697216
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
O documento apresentado, emitido pela autoridade sanitária local competente, não atesta o cumprimento dos requisitos técnicos para as atividades e classes pleiteadas, conforme disposto no artigo 15 e artigo 18 da RDC nº 16/2014.

CARVAMAY COMERCIO DE MEDICAMENTOS E PERFUMARIA LTDA / 76.226.075/0002-38
25351.483164/2021-44 / 705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 3975677217
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação das declarações assinadas dos Anexos I e II 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 4.193, DE 5 DE NOVEMBRO DE 2021

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 173-B, aliado ao art. 54, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Indeferir o Pedido de Alteração de 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

HEALTHS GARDENS DIST. DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS P/ A SAUDE SOCIEDADE LTDA / 32.680.580/0001-00
25351.423518/2021-00 / 1264065
7105 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 1827890215
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não cumprimento da exigência formulada sob o número de notificação 1851288/21-7, contrariando os artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005. A empresa não apresentou documento emitido pela Vigilância Sanitária local atestando que a mesma possui laboratório de Controle de Qualidade próprio, conforme art. 8º da RDC nº 10/2011.

COOPERATIVA CENTRAL DE COOPERATIVAS UNIMED DO RIO GRANDE DO SUL LTDA / 02.494.715/0001-73
25351.729298/2012-91 / 1233012
7105 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 1727992211
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não cumprimento da exigência formulada sob o número de notificação 1797882/21-3, contrariando os artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005.

RETIFICAÇÃO

Na Resolução - RE nº 3.953, de 1º de outubro de 2020, publicada no Diário Oficial da União nº 190, de 2 de outubro de 2020, Seção 1, Págs. 98 e 99. Onde se lê:
SOTELAB- Sociedade Tecnica de Laboratorios / 01.115.603/0001-00
25351.177026/2002-66 / 8011087
866 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - ENDEREÇO / 2791782206
Leia-se:
SOTELAB- Sociedade Tecnica de Laboratorio Ltda / 01.115.603/0001-00
25351.177026/2002-66 / 8011087
866 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - ENDEREÇO / 2791782206

GERÊNCIA DE LABORATÓRIOS DE SAÚDE PÚBLICA

RESOLUÇÃO RE Nº 4.195, DE 5 DE NOVEMBRO DE 2021

A Gerente de Laboratórios de Saúde Pública, no uso das atribuições que lhe confere o art. 170, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018 e considerando o disposto na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 390, de 26 de maio de 2020, resolve:

Art. 1º Habilitar na Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) o(s) laboratório(s) constante(s) no anexo.
Art. 2º A presente habilitação terá validade de 4 (quatro) anos, a contar da data de sua publicação.
Art. 3º O(s) escopo(s) habilitado(s) são(erão) publicado(s) no portal eletrônico da ANVISA: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/laboratorios>.
Art. 4º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GRAZIELA COSTA ARAÚJO





PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE LEME
ESTADO DE SÃO PAULO

ALVARÁ

LICENÇA PARA LOCALIZAÇÃO E FUNCIONAMENTO DE ESTABELECIMENTOS
COMERCIAIS, INDUSTRIAIS E PRESTADORES DE SERVIÇOS.

Pelo presente e de conformidade com as disposições legais em
vigor, o contribuinte:

CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA

Fica autorizado a exercer a atividade de:

-COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO - CNAE -46.44-3-01.

No endereço:

RUA ANTONIO DELLAI N. 670 VILA SANTUCCI, LEME -SP .

Em horário de funcionamento:

Sem Determinação de Horário.

Inscrições:

18.069		05.782.733/0002-20
MUNICIPAL	ESTADUAL	CNPJ

Data de
Validade:

14/11/2027

Data de Emissão: Leme, 19 de DEZEMBRO de 2024

EDSON ROBERTO BAZON

Chefe do Núcleo de Fiscalização de Posturas

ESTE ALVARÁ DEVERÁ SER CONSERVADO EM LUGAR VISÍVEL, NO LOCAL DA ATIVIDADE.
OCORRENDO ALTERAÇÃO NOS DADOS ACIMA O CONTRIBUINTE DEVERÁ RETIRAR NOVO ALVARÁ JUNTO AO
NÚCLEO DE FISCALIZAÇÃO DE POSTURAS DA PREFEITURA MUNICIPAL.
Este Alvará será cassado caso ocorra o mesmo com o AVCB ou CLCB (Auto de
Vistoria do Corpo de Bombeiros), quando se fizer necessário que o estabelecimento
possua-o.

Protocolo n. 51.755/2024.



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 21/04/2026

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 **0282df5e62e6292dfe3b4214374129450d12643183f65b89aec8bbb9dce236a8** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes¹ através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **304299** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado "**ALV**", cujo assunto é descrito como "**ALV**", faz prova de que em **21/01/2026 08:20:36**, o responsável **Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda (05.782.733/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **21/01/2026 08:21:56** 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 **0x10830199f26156310eb9eef339dcf41709422d6e0220bfc91bb9a15059ec143**. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em <https://blockscout.com/etc/mainnet/>

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



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 LEME

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352670401-464-000017-1-6**

DATA DE VALIDADE: **08/04/2026**

Nº PROCESSO: **4371/22**

Nº PROTOCOLO: **51.397/2025**

DATA DO PROTOCOLO: **30/10/2025**

SUBGRUPO: **DISTRIBUIDORA/IMPORTADORA**

AGRUPAMENTO: **COMÉRCIO ATACADISTA DE COSMÉTICO,
PRODUTO DE HIGIENE E PERFUMES**

ATIVIDADE ECONÔMICA-CNAE: **4646-0/02 COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL**

OBJETO LICENCIADO: **ESTABELECIMENTO**

DETALHE:

RAZÃO SOCIAL: **CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.**

CNPJ ALBERGANTE:

NOME FANTASIA: **CIAMED**

CNPJ / CPF: **05.782.733/0002-20**

LOGRADOURO: **Rua ANTÔNIO DELLAI**

NÚMERO: **670**

COMPLEMENTO:

BAIRRO: **Vila Santucci**

MUNICÍPIO: **LEME**

CEP: **13614-165**

UF: **SP**

PÁGINA DA WEB:

RESPONSÁVEL LEGAL: **PATRICIA CANDIDO FRANCO ROSOLEN**

CPF: **11572305800**

CONSELHO REGIONAL: **N/A**

Nº INSCR. CONSELHO PROF:

UF:

RESPONSÁVEL TÉCNICO: **NATALIA QUATEL ACCORDI**

CPF: **44973177814**

CONSELHO REGIONAL: **CRF**

Nº INSCR. CONSELHO PROF: **102760**

UF: **SP**

O(A) CHEFE DO NÚCLEO DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE LEME

CONCEDE A PRESENTE LICENÇA DE FUNCIONAMENTO, SENDO QUE SEU (S) RESPONSÁVEL(IS) ASSUME (M) CONHECER A LEGISLAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE E CUMPRIR-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 DESTES DOCUMENTOS.

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

LEME

31/10/2025

LOCAL

DATA DE DEFERIMENTO

CHEFE DO NÚCLEO

CIENTES:

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL LEGAL

DATA DE CIÊNCIA

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL TÉCNICO

DATA DE CIÊNCIA

Assinado por 1 pessoa: DANIELA CRISTINA DINIZ MARADEI
Para verificar a validade das assinaturas, acesse <https://prefeitura.leme.1doc.com.br/verificacao/FC06-D4B8-6554-97F8>





Sistema Estadual de Vigilância Sanitária
Prefeitura Municipal de LEME

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352670401-464-000018-1-3**

DATA DE VALIDADE: **08/04/2026**

Nº PROCESSO: **4372/22A**
Nº PROTOCOLO: **51.396/2025** DATA DO PROTOCOLO: **30/10/2025**
SUBGRUPO: **DISTRIBUIDORA/IMPORTADORA**
AGRUPAMENTO: **COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS PARA A SAÚDE**
ATIVIDADE ECONÔMICA-CNAE: **4645-1/01 COMÉRCIO ATACADISTA DE INSTRUMENTOS E MATERIAIS PARA USO MÉDICO, CIRÚRGICO, HOSPITALAR E DE LABORATÓRIOS**
OBJETO LICENCIADO: **ESTABELECIMENTO**

DETALHE:

RAZÃO SOCIAL: **CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.** CNPJ ALBERGANTE:
NOME FANTASIA: **CIAMED**
CNPJ / CPF: **05.782.733/0002-20**
LOGRADOURO: **Rua ANTÔNIO DELLAI** NÚMERO: **670**
COMPLEMENTO:
BAIRRO: **Vila Santucci**
MUNICÍPIO: **LEME**
CEP: **13614-165** UF: **SP**
PÁGINA DA WEB:

RESPONSÁVEL LEGAL: **PATRICIA CANDIDO FRANCO ROSOLEN**

CPF: **11572305800**

CONSELHO REGIONAL: **N/A**

Nº INSCR. CONSELHO PROF:

UF:

RESPONSÁVEL TÉCNICO: **NATALIA QUATEL ACCORDI**

CPF: **44973177814**

CONSELHO REGIONAL: **CRF**

Nº INSCR. CONSELHO PROF: **102760**

UF: **SP**

O(A) CHEFE DO NÚCLEO DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE LEME

CONCEDE A PRESENTE LICENÇA DE FUNCIONAMENTO, SENDO QUE SEU (S) RESPONSÁVEL(IS) ASSUME (M) CONHECER A LEGISLAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE E CUMPRIR-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 DESTES DOCUMENTOS.

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

LEME

31/10/2025

LOCAL

DATA DE DEFERIMENTO

CHEFE DO NÚCLEO

CIENTES:

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL LEGAL

DATA DE CIÊNCIA

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL TÉCNICO

DATA DE CIÊNCIA

Assinado por 1 pessoa: DANIELA CRISTINA DINIZ MARADEI
Para verificar a validade das assinaturas, acesse <https://prefeitura.lememe.1doc.com.br/verificacao/FC06-D4B8-6554-97F8>





Sistema Estadual de Vigilância Sanitária
Prefeitura Municipal de LEME

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352670401-464-000016-1-9**

DATA DE VALIDADE: **08/04/2026**

Nº PROCESSO: **4136/21**
Nº PROTOCOLO: **51.399/2025** DATA DO PROTOCOLO: **30/10/2025**
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: **CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA** CNPJ ALBERGANTE:
NOME FANTASIA: **CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA**
CNPJ / CPF: **05.782.733/0002-20**
LOGRADOURO: **Rua ANTÔNIO DELLAI** NÚMERO: **670**
COMPLEMENTO:
BAIRRO: **Vila Santucci**
MUNICÍPIO: **LEME**
CEP: **13614-165** UF: **SP**
PÁGINA DA WEB:

RESPONSÁVEL LEGAL: **PATRICIA CANDIDO FRANCO ROSOLEN**

CPF: **11572305800**

Nº INSCR. CONSELHO PROF:

CONSELHO REGIONAL: **N/A**

UF:

RESPONSÁVEL TÉCNICO: **NATALIA QUATEL ACCORDI**

CPF: **44973177814**

Nº INSCR. CONSELHO PROF: **102760**

CONSELHO REGIONAL: **CRF**

UF: **SP**

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352670401-464-000016-1-9**

DATA DE VALIDADE: **08/04/2026**

CLASSES DE PRODUTOS E ATIVIDADES AUTORIZADAS

CLASSE DE PRODUTO:

MEDICAMENTO

ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA
ARMAZENAR EM DEPÓSITO FECHADO
DISTRIBUIR

MEDICAMENTO SUJEITO AO CONTROLE ESPECIAL

ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA
DISTRIBUIR

O(A) CHEFE DO NÚCLEO DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE LEME

CONCEDE A PRESENTE LICENÇA DE FUNCIONAMENTO, SENDO QUE SEU (S) RESPONSÁVEL(IS) ASSUME (M) CONHECER A LEGISLAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE E CUMPRÍ-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 DESTES DOCUMENTOS.

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

LEME

LOCAL



Documento assinado digitalmente

PATRICIA CANDIDO FRANCO ROSOLEN

Data: 03/11/2025 14:29:22-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

31/10/2025

DATA DE DEFERIMENTO

CHEFE DO NÚCLEO

CIENTES:

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL LEGAL

Documento assinado digitalmente



NATALIA QUATEL ACCORDI

Data: 03/11/2025 13:14:37-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL TÉCNICO

DATA DE CIÊNCIA

DATA DE CIÊNCIA





VERIFICAÇÃO DAS ASSINATURAS



Código para verificação: FC06-D4B8-6554-97F8

Este documento foi assinado digitalmente pelos seguintes signatários nas datas indicadas:



DANIELA CRISTINA DINIZ MARADEI (CPF 185.XXX.XXX-85) em 03/11/2025 11:41:56 GMT-03:00

Papel: Parte

Emitido por: Sub-Autoridade Certificadora 1Doc (Assinatura 1Doc)

Para verificar a validade das assinaturas, acesse a Central de Verificação por meio do link:

<https://prefeituraleme.1doc.com.br/verificacao/FC06-D4B8-6554-97F8>



CERTIDÃO DE REGULARIDADE

Nome do Estabelecimento:

CIAMED

CNPJ:

05782733000220

Reg N°: 71207

Razão Social:

CIAMED DIST MED LTDA

Endereço:

R ANTONIO DELLAI 670 VL SANTUCCI

Município:

LEME - SP

Ramo de Atividade:

DIST MEDICAMENTOS

Horário de Funcionamento do Estabelecimento:

Rotina: (Seg - Ter - Qua - Qui - Sex) Das 07:02h às 17:00 (Intervalo Das 12:00h às 13:10h)

Responsável Técnico

Dra. NATALIA QUATEL ACCORDI

FARMACÊUTICO

CRF:

102760

Horário de assistência:

Rotina: (Seg - Ter - Qua - Qui - Sex) Das 07:02h às 17:00 (Intervalo Das 12:00h às 13:10h)

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 Drogeria, certificamos que está regularizada em sua atividade durante os horários estabelecidos pelos Farmacêuticos Responsáveis Técnicos .

Essa certidão foi expedida em 28 DE OUTUBRO DE 2025.

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

SÃO PAULO, 28 DE OUTUBRO DE 2025.



Assinatura do Presidente do CRF
Dr. Marcelo Polacow Bisson
CRF-SP: 13573

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
CÉDULA DE IDENTIDADE

CRF/UF
102760 / SP

NOME
DRª. NATALIA QUATEL ACCORDI

CATEGORIA PROFISSIONAL
FARMACÊUTICO

DATA DE NASCIMENTO
15/09/1995

DATA DE CONCLUSÃO
22/02/2021

NACIONALIDADE
BRASILEIRA

DIPLOMADO PELA
FHO

NATURALIDADE/UF
CAMPINAS / SP

Natalia Quatel Accordi
ASSINATURA DO PORTADOR



CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

FILIAÇÃO
EURICO DEGRESSI ACCORDI
KATIA MARIA LOPES QUATEL ACCORDI

RG
48085876-7 SSP SP

TÍTULO DE ELEITOR
411687800183

GRUPO SANGUÍNEO
O

DATA DE EXPEDIÇÃO
20/08/2011

ZONA
188

FATOR RH
POSITIVO

LOCAL
BRASÍLIA

CPF
449.731.778-14

SEÇÃO
0195

OBSERVAÇÕES
DOADOR DE ÓRGÃOS: SIM

DATA DE EXPEDIÇÃO
23/03/2022

Marcelo Polacow Bisson
MARCELO POLACOW BISSON
PRESIDENTE DO CRF / SP

VÁLIDA COMO PROVA DE IDENTIDADE, PARA QUALQUER EFETO, DE ACORDO COM A LEI Nº 6.206/75.



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 13/04/2026

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 **5dc9aec58314776e65baac3119ef9afab4de3b3996e642e5e5ab74af645d79a1** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes¹ através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **303093** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado "**do**", cujo assunto é descrito como "**do**", faz prova de que em **13/01/2026 08:26:21**, o responsável **Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda (05.782.733/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **13/01/2026 08:28:23** 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 **0x8625a9503398475a859ca6885f76ea9e1c5ee4e5f9ac1481f98c41a925c02961**. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em <https://blockscout.com/etc/mainnet/>

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



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





Carteira de Trabalho Digital

Data de emissão: 13/04/2021

Dados Pessoais

Nome civil

NATALIA QUATEL ACCORDI

CPF

449.731.778-14

Sexo

Feminino

Data de nascimento

15/09/1995

Nacionalidade

Brasileira

Nome da mãe

KATIA MARIA LOPES QUATEL ACCORDI

Contratos de trabalho

15/10/2025 - Aberto

Empregador

**CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
CNPJ RAIZ: 05.782.733**

Estabelecimento

**CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
CNPJ: 05.782.733/0002-20
RUA ANTONIO DELLAI 670 13614165 VILA SANTUCCI LEME SP**

Cargo

FARMACEUTICA (o) RESPONSÁVEL

CBO Cargo

2234-05

Tipo de contrato

**Prazo determinado, definido em dias
Data prevista para término em 30/11/2025**

Salário contratual

Relação de trabalho

Empregado

Tipo de admissão

Admissão

Fonte da informação

ESOCIAL

ANOTAÇÕES

15/10/2025 - Salário definido para R\$ [REDACTED] Por mês

15/10/2025 - Tipo de contrato definido para Prazo determinado, definido em dias.

Data prevista para término em 30/11/2025

Documento assinado digitalmente pela Dataprev em 28/10/2025.

Este documento somente é válido acompanhado de um documento de identificação oficial.

Página 1



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 13/01/2026 08:31:24 que o documento de hash (SHA-256)
3d2e03ab0ded5f1359c81db2785a8f3e7a30e219018a56851afb9cbdb554d87f1 foi validado em 13/01/2026 08:29:44 através da transação blockchain
0x81b15993154331783764fd8a5cd411f116177fd4a5df07df80b49ca63d8a3 e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 303096)



Prova de Autenticidade válida até 13/04/2026

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 13/04/2026

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 **3d2e03ab0ded5f1359c81db2785a8f3e7a30e219018a56851afb9cbdb554d87f** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes¹ através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **303096** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado "**rd**", cujo assunto é descrito como "**rd**", faz prova de que em **13/01/2026 08:29:57**, o responsável **Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda (05.782.733/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Ciamed - Distribuidora de Medicamentos Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **13/01/2026 08:31:24** 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 **0x81b159931544331f783764fd8a5cd411f116177fdf4a5df07df80b49ca63d8a3**. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em <https://blockscout.com/etc/mainnet/>

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



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



Última atualização da base de dados: 25/02/2026 às 00:00:00

Dados da Empresa Nacional	
Razão Social ABBOTT LABORATORIOS DO BRASIL LTDA	CNPJ 56.998.701/0001-16
Nome Fantasia ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA	
Endereço na Internet www.abbottBRASIL.com.br	SAC 08007031050
Endereço Completo RUA MICHIGAN, N° 735 - BROOKLIN CEP: 04.566-905	Cidade/UF SÃO PAULO/SP
Responsável Técnico LUCIANA MALDONADO LIMA ANDRÉ PEDRO OLIVEIRA PAZ MARCIA CRISTINA CORRÊA GOMES FLAVIA DE ANDRADE SILVA	Responsável Legal JULIO BORGES ADERNE NETO

Dados do Cadastro		
Nº da Autorização 1.00553-1	Data da Autorização 29/03/1978	Situação Ativa
Nº do Processo <u>25991.004426/77</u>	Autorização Medicamento	Medidas de fiscalização vigentes ?
Atividades / Classes		
Armazenar		
- Insumo - Medicamento		
Distribuir		
- Medicamento - Insumo		
Embalar		
- Medicamento - Insumo		
Exportar		
- Insumo - Medicamento		
Fabricar		
- Insumo - Medicamento		
Importar		
- Insumo - Medicamento		
Produzir		
- Insumo - Medicamento		
Reembalar		
- Medicamento - Insumo		
Transportar		
- Insumo - Medicamento		

Dados de Inspeção
Nenhum registro encontrado

Dados de Inspeção
Nenhum registro encontrado

Última atualização da base de dados: 25/02/2026 às 00:00:00

Dados da Empresa Nacional

Razão Social
ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.

Nome Fantasia
ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.

Endereço na Internet
www.abbottbrasil.com.br

Endereço Completo
estrada dos bandeirantes, 2400 - TAQUARA CEP: 22.775-109

Responsável Técnico
ANDRÉ PEDRO OLIVEIRA PAZ
MARCIA CRISTINA CORRÊA GOMES

CNPJ
56.998.701/0012-79

SAC

Cidade/UF
RIO DE JANEIRO/RJ

Responsável Legal
[Não cadastrado]

Dados do Cadastro

Nº da Autorização
1.20003-4

Nº do Processo
25000.004426/77

Data da Autorização
26/10/1978

Autorização
Medicamento **Especial**

Situação
Ativa

Atividades / Classes

Armazenar

- Insumos Farmacêuticos
- Medicamento

Distribuir

- Medicamento
- Insumos Farmacêuticos

Embalar

- Medicamento
- Insumos Farmacêuticos

Exportar

- Insumos Farmacêuticos
- Medicamento

Fabricar

- Insumos Farmacêuticos
- Medicamento

Importar

- Insumos Farmacêuticos
- Medicamento

Produzir

- Insumos Farmacêuticos
- Medicamento

Reembalar

- Medicamento
- Insumos Farmacêuticos

Transportar

- Insumos Farmacêuticos
- Medicamento

Certificado de Boas Práticas

Dados de Inspeção
Nenhum registro encontrado
Voltar

Dados de Inspeção
Nenhum registro encontrado

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.791, DE 2 DE AGOSTO DE 2024

O GERENTE-GERAL DE INSPEÇÃO E FISCALIZAÇÃO SANITÁRIA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 140, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, e o art. 6º, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, resolve:

Art. 1º Adotar a(s) medida(s) preventiva(s) constante(s) no ANEXO.

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

MARCUS AURÉLIO MIRANDA DE ARAÚJO

ANEXO

1. Empresa: Não Identificada - CNPJ: Desconhecido
Produto - Apresentação (Lote): CANDIDA SUPPORT (LOTES: TODOS);
Tipo de Produto: Medicamento
Expediente nº: 1006257/24-2
Assunto: 70351 - Ações de Fiscalização em Vigilância Sanitária
Ações de fiscalização: Apreensão
Proibição - Comercialização, Distribuição, Fabricação, Importação, Propaganda, Uso
Motivação: Comprovação da propaganda, anúncio de venda e comercialização do produto sem registro, notificação ou cadastro na Anvisa, fabricado por empresa desconhecida, em desacordo com os artigos 2º, 12 e 59 da Lei 6.360/1976. As ações de fiscalização determinadas se aplicam a todos os medicamentos da marca "CANDIDA SUPPORT", bem como a quaisquer pessoas físicas/jurídicas ou veículos de comunicação que comercializem ou divulguem o produto. Esta medida preventiva está fundamentada no artigo 6º da Lei 6.360/1976 e inciso XV do artigo 7º da Lei 9.782/1999.

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.792, DE 2 DE AGOSTO DE 2024

O GERENTE-GERAL DE INSPEÇÃO E FISCALIZAÇÃO SANITÁRIA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 140, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, considerando o descumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, ou o descumprimento dos procedimentos de petições submetidas à análise, preconizados em legislação vigente, resolve:

Art. 1º Indeferir o(s) Pedido(s) de Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos da(s) empresa(s) constante(s) no ANEXO.

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

MARCUS AURÉLIO MIRANDA DE ARAÚJO

ANEXO

EMPRESA FABRICANTE: GENZYME FLANDERS
ENDEREÇO: CIPALSTRAAT 8, GEEL, 2440 - PAÍS: BÉLGICA - CÓDIGO ÚNICO: A.000252
EMPRESA SOLICITANTE: SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. - CNPJ: 10.588.595/0010-92
AUTORIZ/MS: 1083267 - EXPEDIENTE(s): 0398661/24-3
ASSUNTO: 70855 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - Renovação de Certificação de BPF de Indústria Internacional de Produtos Biológicos exceto MERCOSUL
MOTIVO DE INDEFERIMENTO: A petição em análise se refere a Renovação de Certificação de BPF de Indústria Internacional de Produtos Biológicos, no entanto a empresa protocolou dois RPPs referentes à etapa de fabricação do Insumo Farmacêutico ativo e não compreende as etapas referentes ao produto acabado (liofilização). Diante disso, entende-se que a empresa descumpriu o previsto nos incisos IV do art. 4º e VI do art. 36 da RDC nº 497, de 2021 pela não apresentação de documentação obrigatória, prevista em checklist da petição, devendo, portanto, ser indeferida.

.....

EMPRESA FABRICANTE: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC
ENDEREÇO: 7000 PORTAGE ROAD, KALAMAZOO, MICHIGAN (MI) 49001 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.000504
EMPRESA SOLICITANTE: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - CNPJ: 33.781.055/0001-35
AUTORIZ/MS: 1010633 - EXPEDIENTE(s): 0054879/24-8
ASSUNTO: 70855 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - Renovação de Certificação de BPF de Indústria Internacional de Produtos Biológicos exceto MERCOSUL
MOTIVO DE INDEFERIMENTO: A empresa solicitante apresentou os arquivos de Arquivo Mestre da Planta e a Revisão Periódica de Produto com tarjas no textos, não sendo possível analisar seu conteúdo integralmente. Poderia ter sido utilizada a funcionalidade de aditamento por terceiros no Solicita, caso necessário, por razões de confidencialidade, mas isso não ocorreu. Diante disso, entende-se que a empresa descumpriu o previsto nos incisos IV do art. 4º e VI do art. 36 da RDC nº 497, de 2021 pela não apresentação de documentação obrigatória, prevista em checklist da petição, devendo, portanto, ser indeferida.

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.793, DE 2 DE AGOSTO DE 2024

O GERENTE-GERAL DE INSPEÇÃO E FISCALIZAÇÃO SANITÁRIA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 140, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, considerando o descumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos, ou o descumprimento dos procedimentos de petições submetidas à análise, preconizados em legislação vigente, resolve:

Art. 1º Indeferir o(s) Pedido(s) de Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos da(s) empresa(s) constante(s) no ANEXO.

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

MARCUS AURÉLIO MIRANDA DE ARAÚJO

ANEXO

EMPRESA FABRICANTE: ALLERGAN SALES, LLC.
ENDEREÇO: 2525 DUPONT DRIVE, IRVINE, CALIFORNIA (CA) 92612 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.001744
EMPRESA SOLICITANTE: ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA. - CNPJ: 15.800.545/0001-50
AUTORIZ/MS: 1098607 - EXPEDIENTE(s): 0389525/24-3
ASSUNTO: 70224 - INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS BIOLÓGICOS - Certificação de BPF de INDÚSTRIA INTERNACIONAL exceto MERCOSUL
MOTIVO DE INDEFERIMENTO: Não foi enviada, nem pela solicitante nem por meio de aditamento por terceiro, documentação de análise de risco realizada pela empresa fabricante para inserção do IFA na linha de produção, incluindo os impactos frente à validação dos procedimentos de limpeza previamente estabelecidos. Para concessão inicial em que a produção dos IFAs ainda não foi iniciada, esta situação deve ser informada no pedido de certificação e deve ser apresentada a validação de processo dos IFAs biológicos e a análise de risco feita pela empresa fabricante para inserção destes produtos nas linhas de produção, incluindo os impactos frente à validação dos procedimentos de limpeza previamente estabelecidos. Diante disso, entende-se que a empresa descumpriu o previsto nos incisos IV do art. 4º e VI do art. 36 da RDC nº 497/2021 pela não apresentação de documentação obrigatória, prevista em checklist da petição, devendo, portanto, ser indeferida.

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.799, DE 2 DE AGOSTO DE 2024

O GERENTE-GERAL DE INSPEÇÃO E FISCALIZAÇÃO SANITÁRIA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 140, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, considerando o cumprimento dos requisitos dispostos no art. 39, da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 497, de 20 de maio de 2021, resolve:

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

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

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

MARCUS AURÉLIO MIRANDA DE ARAÚJO

ANEXO

EMPRESA FABRICANTE: ITALFARMACO S.P.A.
ENDEREÇO: VIALE FULVIO TESTI, 330 - 20126 MILANO (MI) - PAÍS: ITÁLIA - CÓDIGO ÚNICO: A.001432
EMPRESA SOLICITANTE: BIOMM SA - CNPJ: 04.752.991/0001-10
AUTORIZ/MS: 1133489 - EXPEDIENTE(s): 0089484/24-0
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

.....

EMPRESA FABRICANTE: ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED.
ENDEREÇO: PLOT N° 1A/1 &2, PHARMEZ - SPECIAL ECONOMIC ZONE - MATODA,SARKHEJ-BAVLA NH 8A TAL.SANAND - PAÍS: ÍNDIA - CÓDIGO ÚNICO: A.001397
EMPRESA SOLICITANTE: ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA - CNPJ: 05.254.971/0001-81
AUTORIZ/MS: 1056510 - EXPEDIENTE(s): 0095482/24-5
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Comprimidos; Comprimidos Revestidos

.....

EMPRESA FABRICANTE: SANOFI PASTEUR
ENDEREÇO: 1541 AVENUE MARCEL MÉRIEUX, 69280 - MARCY L'ETOILE - PAÍS: FRANÇA - CÓDIGO ÚNICO: A.000549
EMPRESA SOLICITANTE: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - CNPJ: 33.781.055/0001-35
AUTORIZ/MS: 1010633 - EXPEDIENTE(s): 1318701/23-6
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

.....

EMPRESA FABRICANTE: ACS DOBFAR S.P.A.
ENDEREÇO: V.LE ADDETTA 2A/12-3/5 - 20067 TRIBIANO (MI) - PAÍS: ITÁLIA - CÓDIGO ÚNICO: A.000012
EMPRESA SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA. - CNPJ: 03.560.974/0001-18
AUTORIZ/MS: 1001711 - EXPEDIENTE(s): 1357446/23-3
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Cefalosporínicos) (Granel): Pós Liofilizados

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.800, DE 2 DE AGOSTO DE 2024

O GERENTE-GERAL DE INSPEÇÃO E FISCALIZAÇÃO SANITÁRIA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 140, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, considerando o cumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação preconizados em legislação vigente, para a área de Medicamentos, resolve:

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

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

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

MARCUS AURÉLIO MIRANDA DE ARAÚJO

ANEXO

EMPRESA: ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA. - CNPJ: 56.998.701/0012-79 - AUTORIZ/MS: 1005531
ENDEREÇO: estrada dos bandeirantes, 2400
MUNICÍPIO: RIO DE JANEIRO - UF: RJ - EXPEDIENTE: 0113129/24-6
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Semissólidos não estéreis: Cremes; Géis; Pomadas

.....

EMPRESA: ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA. - CNPJ: 56.998.701/0012-79 - AUTORIZ/MS: 1005531
ENDEREÇO: estrada dos bandeirantes, 2400
MUNICÍPIO: RIO DE JANEIRO - UF: RJ - EXPEDIENTE: 0113156/24-3
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Cápsulas; Cápsulas Moles; Comprimidos; Comprimidos Revestidos

.....

EMPRESA: ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA. - CNPJ: 56.998.701/0012-79 - AUTORIZ/MS: 1005531
ENDEREÇO: estrada dos bandeirantes, 2400
MUNICÍPIO: RIO DE JANEIRO - UF: RJ - EXPEDIENTE: 0113176/24-4
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos não estéreis: Soluções; Suspensões; Xaropes

.....

EMPRESA: HERBARIUM LABORATORIO BOTANICO LTDA - CNPJ: 78.950.011/0001-20 - AUTORIZ/MS: 1018606
ENDEREÇO: AV. SANTOS DUMONT, 1100
MUNICÍPIO: COLOMBO - UF: PR - EXPEDIENTE: 0125006/24-1
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos não estéreis: Soluções; Xaropes

.....

EMPRESA: HERBARIUM LABORATORIO BOTANICO LTDA - CNPJ: 78.950.011/0001-20 - AUTORIZ/MS: 1018606
ENDEREÇO: AV. SANTOS DUMONT, 1100
MUNICÍPIO: COLOMBO - UF: PR - EXPEDIENTE: 0124989/24-1
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Semissólidos não estéreis: Cremes; Géis; Pomadas

.....

EMPRESA: HERBARIUM LABORATORIO BOTANICO LTDA - CNPJ: 78.950.011/0001-20 - AUTORIZ/MS: 1018606
ENDEREÇO: AV. SANTOS DUMONT, 1100
MUNICÍPIO: COLOMBO - UF: PR - EXPEDIENTE: 0125005/24-5
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Revestidos; Pós
Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Embalagem secundária): Cápsulas Moles

.....

EMPRESA: WHITE MARTINS GASES INDUSTRIAIS LTDA - CNPJ: 35.820.448/0036-66 - AUTORIZ/MS: 2200001
ENDEREÇO: AVENIDA PEDRO LINHARES GOMES, 4250
MUNICÍPIO: IPATINGA - UF: MG - EXPEDIENTE: 0095024/24-7



PREGÃO ELETRÔNICO Nº 002/2026

PROCESSO Nº 001/2026

**ANEXO V – DECLARAÇÃO DE PLENO CUMPRIMENTO DOS REQUISITOS DE
HABILITAÇÃO**

Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda, inscrita no CNPJ n.º: 05.782.733/0002-20, com sede Antônio Dellai, nº 670. Bairro: Vila Santucci. CEP: 13614-165. Cidade: Leme - SP, por intermédio de sua representante legal, Sra. Renata Casagrande Galiotto, portadora da Carteira de Identidade n.º 8043627945, CPF n.º 488.351.100-68, para cumprimento do previsto no inciso I do artigo 63.º da Lei n.º 14.133/2021, DECLARA expressamente que cumpre plenamente os requisitos de habilitação exigidos para participação na Pregão Eletrônico nº **002/2026**.

Leme, 25 de fevereiro de 2026.

RENATA
CASAGRANDE
GALIOTTO:4883
5110068

Assinado de forma
digital por RENATA
CASAGRANDE
GALIOTTO:48835110068
Dados: 2026.02.25
14:32:00 -03'00'

Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda

RENATA CASAGRANDE GALIOTTO

SÓCIA ADMINISTRADORA

R.G nº: 8043627945

C.P.F nº: 488.351.100-68

Cuidar das pessoas pode mudar o mundo

CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA | (51) 3751-9300 | www.ciamed.com.br

MATRIZ: Rua Severino Augusto Pretto, nº 560 - Bairro Santo Antônio - Encantado/RS - CEP: 95.960-000

FILIAL SC: Rua dos Cisnes, nº 235 - Bairro Pedra Branca - Palhoça/SC - CEP: 88.137-300

FILIAL SP: Rua Antônio Dellai, nº 670 - Bairro Vila Santucci - Leme/SP - CEP: 13.614-165

FILIAL ES: Rua Samuel Meira Brasil, nº394, sala 33, Bairro Taquara II - Serra/ES - CEP: 29.167-650



Cuidar das pessoas pode mudar o mundo

CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA | (51) 3751-9300 | www.ciamed.com.br

MATRIZ: Rua Severino Augusto Pretto, nº 560 - Bairro Santo Antônio - Encantado/RS - CEP: 95.960-000

FILIAL SC: Rua dos Cisnes, nº 235 - Bairro Pedra Branca - Palhoça/SC - CEP: 88.137-300

FILIAL SP: Rua Antônio Dellai, nº 670 - Bairro Vila Santucci - Leme/SP - CEP: 13.614-165

FILIAL ES: Rua Samuel Meira Brasil, nº 394, sala 33, Bairro Taquara II - Serra/ES - CEP: 29.167-650



PREGÃO ELETRÔNICO Nº 002/2026

PROCESSO Nº 001/2026

ANEXO VI

DECLARAÇÃO CONJUNTA - “HABILITAÇÃO”

DECLARO, sob as penas da Lei, que a empresa Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda, inscrito no CNPJ nº 05.782.733/0002-20, interessado em participar do **Pregão Eletrônico nº 002/2026**:

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 7.º 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.

Cuidar das pessoas pode mudar o mundo

CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA | (51) 3751-9300 | www.ciamed.com.br

MATRIZ: Rua Severino Augusto Pretto, nº 560 - Bairro Santo Antônio - Encantado/RS - CEP: 95.960-000

FILIAL SC: Rua dos Cisnes, nº 235 - Bairro Pedra Branca - Palhoça/SC - CEP: 88.137-300

FILIAL SP: Rua Antônio Dellai, nº 670 - Bairro Vila Santucci - Leme/SP - CEP: 13.614-165

FILIAL ES: Rua Samuel Meira Brasil, nº394, sala 33, Bairro Taquara II - Serra/ES - CEP: 29.167-650



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

Leme, 25 de fevereiro de 2026.

RENATA
CASAGRANDE
GALOTTO:488351
10068

Assinado de forma digital
por RENATA CASAGRANDE
GALOTTO:48835110068
Dados: 2026.02.25 14:31:29
-03'00'

Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda
RENATA CASAGRANDE GALOTTO
SÓCIA ADMINISTRADORA
R.G nº: 8043627945
C.P.F nº: 488.351.100-68

Cuidar das pessoas pode mudar o mundo

CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA | (51) 3751-9300 | www.ciamed.com.br

MATRIZ: Rua Severino Augusto Pretto, nº 560 - Bairro Santo Antônio - Encantado/RS - CEP: 95.960-000

FILIAL SC: Rua dos Cisnes, nº 235 - Bairro Pedra Branca - Palhoça/SC - CEP: 88.137-300

FILIAL SP: Rua Antônio Dellai, nº 670 - Bairro Vila Santucci - Leme/SP - CEP: 13.614-165

FILIAL ES: Rua Samuel Meira Brasil, nº394, sala 33, Bairro Taquara II - Serra/ES - CEP: 29.167-650



PREGÃO ELETRÔNICO Nº 002/2026

PROCESSO Nº 001/2026

ANEXO VII

FORMULÁRIO DE DADOS CADASTRAIS

I) Dados da Empresa:

Razão Social: Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda

CNPJ: 05.782.733/0002-20.

Inscr. Est: 415.071.808.113.

Endereço: Antônio Dellai, nº 670.

Bairro: Vila Santucci. CEP: 13614-165. Cidade: Leme - SP

Telefone: (51) 3751-9300.

Endereço Eletrônico: ciamed@ciamedrs.com.br

II) Dados do representante legal participante da sessão de licitação:

Nome: Renata Casagrande Galiotto

RG nº: 8043627945.

CPF nº: 488.351.100-68.

Data de Nascimento: 09/02/1967.

End. Residencial Completo: rua Flores da Cunha, nº 1025.

Bairro: Centro. CEP: 95960-000. Cidade: Encantado - RS.

Telefone: (51) 3751-9300.

Endereço Eletrônico: ciamed@ciamedrs.com.br

Cuidar das pessoas pode mudar o mundo

CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA | (51) 3751-9300 | www.ciamed.com.br

MATRIZ: Rua Severino Augusto Pretto, nº 560 - Bairro Santo Antônio - Encantado/RS - CEP: 95.960-000

FILIAL SC: Rua dos Cisnes, nº 235 - Bairro Pedra Branca - Palhoça/SC - CEP: 88.137-300

FILIAL SP: Rua Antônio Dellai, nº 670 - Bairro Vila Santucci - Leme/SP - CEP: 13.614-165

FILIAL ES: Rua Samuel Meira Brasil, nº 394, sala 33, Bairro Taquara II - Serra/ES - CEP: 29.167-650



III) Dados do representante legal que assinará o contrato ou a Ata de Registro de Preços:

Nome: Renata Casagrande Galiotto

RG nº: 8043627945.

CPF nº: 488.351.100-68.

Data de Nascimento: 09/02/1967.

End. Residencial Completo: rua Flores da Cunha, nº 1025.

Bairro: Centro. CEP: 95960-000. Cidade: Encantado - RS.

Telefone: (51) 3751-9300.

Endereço Eletrônico: maristela@ciamedrs.com.br

IV) Endereço e contato para envio do contrato para assinatura:

Nome/Setor responsável:

Endereço: Antônio Dellai, nº 670.

Bairro: Vila Santucci. CEP: 13614-165. Cidade: Leme - SP

Telefone: (51) 3751-9300.

Endereço Eletrônico: ciamed@ciamedrs.com.br

V) Dados bancário para pagamento:

Banco: Banco do Brasil

Agência: 4044-4

Número da conta C/C: 5602-2

Cuidar das pessoas pode mudar o mundo

CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA | (51) 3751-9300 | www.ciamed.com.br

MATRIZ: Rua Severino Augusto Pretto, nº 560 - Bairro Santo Antônio - Encantado/RS - CEP: 95.960-000

FILIAL SC: Rua dos Cisnes, nº 235 - Bairro Pedra Branca - Palhoça/SC - CEP: 88.137-300

FILIAL SP: Rua Antônio Dellai, nº 670 - Bairro Vila Santucci - Leme/SP - CEP: 13.614-165

FILIAL ES: Rua Samuel Meira Brasil, nº 394, sala 33, Bairro Taquara II - Serra/ES - CEP: 29.167-650



VI) Quadro Societário:

Nome: Renata Casagrande Galiotto **CPF nº:** 488.351.100-68.

Nome: Patrícia Candido Franco Rosolen **CPF:** 115.723.058-00

Leme, 25 de fevereiro de 2026

RENATA
CASAGRANDE
GALOTTO:48835
110068

Assinado de forma digital
por RENATA
CASAGRANDE
GALOTTO:48835110068
Dados: 2026.02.25
14:32:38 -03'00'

RENATA CASAGRANDE GALOTTO
SÓCIA ADMINISTRADORA

Cuidar das pessoas pode mudar o mundo

CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA | (51) 3751-9300 | www.ciamed.com.br

MATRIZ: Rua Severino Augusto Pretto, nº 560 - Bairro Santo Antônio - Encantado/RS - CEP: 95.960-000

FILIAL SC: Rua dos Cisnes, nº 235 - Bairro Pedra Branca - Palhoça/SC - CEP: 88.137-300

FILIAL SP: Rua Antônio Dellai, nº 670 - Bairro Vila Santucci - Leme/SP - CEP: 13.614-165

FILIAL ES: Rua Samuel Meira Brasil, nº394, sala 33, Bairro Taquara II - Serra/ES - CEP: 29.167-650





Sistema de Cadastramento Unificado de Fornecedores - SICAF

Declaração

Declaramos para os fins exigidos na legislação, conforme documentação registrada no SICAF, que a situação do fornecedor no momento é a seguinte:

Dados do Fornecedor

CNPJ: 05.782.733/0002-20 DUNS®: 90****48
Razão Social: CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Nome Fantasia: CIAMED
Situação do Fornecedor: Credenciado Data de Vencimento do Cadastro: 28/12/2026
Natureza Jurídica: SOCIEDADE EMPRESÁRIA LIMITADA
MEI: Não
Porte da Empresa: Demais

Ocorrências e Impedimentos

Ocorrência: Nada Consta
Impedimento de Licitar: Nada Consta

Níveis cadastrados:

Automática: a certidão foi obtida através de integração direta com o sistema emissor. Manual: a certidão foi inserida manualmente pelo fornecedor.

I - Credenciamento

II - Habilitação Jurídica

III - Regularidade Fiscal e Trabalhista Federal

Receita Federal e PGFN	Validade:	17/08/2026	Automática
FGTS	Validade:	16/03/2026	Automática
Trabalhista (http://www.tst.jus.br/certidao)	Validade:	17/08/2026	Automática

IV - Regularidade Fiscal Estadual/Distrital e Municipal

Receita Estadual/Distrital	Validade:	05/06/2026
Receita Municipal	Validade:	25/03/2026

V - Qualificação Técnica

VI - Qualificação Econômico-Financeira

Validade: 30/06/2026

Esta declaração é uma simples consulta e não tem efeito legal

Emitido em: 18/02/2026 10:35

CPF: 488.XXX.XXX-68 Nome: RENATA CASAGRANDE GALIOTTO

Ass: _____

1 de 1

FICHA CADASTRAL SIMPLIFICADA

NESTA FICHA CADASTRAL SIMPLIFICADA, AS INFORMAÇÕES DOS QUADROS “EMPRESA”, “CAPITAL”, “ENDEREÇO”, “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.JUCESPONLINE.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		
CIAMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.		
TÍTULO DE ESTABELECIMENTO		TIPO SOCIEDADE LIMITADA
NIRE MATRIZ	DATA DA CONSTITUIÇÃO	EMIÇÃO
43205132010	16/04/2012	06/02/2026 15:23:35
INÍCIO DE ATIVIDADE	CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
03/05/2010	05.782.733/0001-49	

CAPITAL
R\$ 900.000,00 (NOVECIENTOS MIL REAIS)

ENDEREÇO		
LOGRADOURO: RUA SEVERINO AUGUSTO PRETTO		NÚMERO: 560
BAIRRO: SANTO ANTAO		COMPLEMENTO:
MUNICÍPIO: ENCANTADO		CEP: 95960-000 UF: RS

OBJETO SOCIAL
REPRESENTANTES COMERCIAIS E AGENTES DO COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS, COSMÉTICOS E PRODUTOS DE PERFUMARIA

TITULAR / SÓCIOS / DIRETORIA
SOCIOS NÃO CADASTRADOS

5 ÚLTIMOS ARQUIVAMENTOS
NUM.DOC: 334.295/12-9 SESSÃO: 31/07/2012
<u>CORREÇÃO DE CNPJ 05.782.733/0001-49</u> OBJETO DA FILIAL: NIRE 35904353248, CNPJ 05.782.733/0002-20, SITUADA À RUA JOAQUIM MOURAO, 760, CENTRO, LEME - SP, CEP 13610-070, ALTERADO PARA: COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO, COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO VETERINÁRIO, COMERCIO VAREJISTA DE PRODUTOS FARMACEUTICOS ARTIGOS MEDICOS E ORTOPEDICOS DE PERFUMARIA E COSMETICOS, COMÉRCIO VAREJISTA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS, SEM MANIPULAÇÃO DE FÓRMULAS E COMÉRCIO VAREJISTA DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS.

NUM.DOC: 068.348/13-7 SESSÃO: 08/04/2013

OBJETO DA FILIAL: NIRE 35904353248, CNPJ 05.782.733/0002-20, SITUADA À RUA JOAQUIM MOURAO, 760, CENTRO, LEME - SP, CEP 13610-070, ALTERADO PARA: COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO, COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO VETERINÁRIO, COMÉRCIO ATACADISTA DE INSTRUMENTOS E MATERIAIS PARA USO MÉDICO, CIRÚRGICO, HOSPITALAR E DE LABORATÓRIOS, COMÉRCIO ATACADISTA DE PRÓTESES E ARTIGOS DE ORTOPEDIA E COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS ODONTOLÓGICOS.

NUM.DOC: 449.711/13-4 SESSÃO: 22/11/2013

ENDEREÇO DA FILIAL NIRE 35904353248, CNPJ 05.782.733/0002-20, SITUADA À RUA JOAQUIM MOURAO, 760, CENTRO, LEME - SP, CEP 13610-070. ALTERADO PARA RUA RAFAEL DE BARROS, EDIF. CILAS LOPES, 380, SALA N 8, CENTRO, LEME - SP, CEP 13610-200.

NUM.DOC: 153.634/18-2 SESSÃO: 06/04/2018

OBJETO DA FILIAL: NIRE 35904353248, CNPJ 05.782.733/0002-20, SITUADA À RUA RAFAEL DE BARROS, EDIF. CILAS LOPES, 380, SALA N 8, CENTRO, LEME - SP, CEP 13610-200, ALTERADO PARA: 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 COSMÉTICOS E PRODUTOS DE PERFUMARIA, COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL E COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS DE HIGIENE, LIMPEZA E CONSERVAÇÃO DOMICILIAR.

SESSÃO: 16/04/2021

CONFORME INSTRUÇÃO NORMATIVA IN66. ENDEREÇO DA FILIAL NIRE 35904353248, CNPJ 05.782.733/0002-20, SITUADA À RUA RAFAEL DE BARROS, EDIF. CILAS LOPES, 380, SALA N 8, CENTRO, LEME - SP, CEP 13610-200. ALTERADO PARA RUA ANTONIO DELLAI, 670, VILA SANTUCCI, LEME - SP, CEP 13614-165.

FIM DAS INFORMAÇÕES PARA NIRE: 43205132010
DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO DA BASE DE DADOS: 05/02/2026



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.jucesponline.sp.gov.br sob o número de autenticidade 285364526, sexta-feira, 6 de fevereiro de 2026 às 15:23:35.



Certidão Simplificada

Certificamos que as informações abaixo constam dos documentos arquivados nesta Junta Comercial e são vigentes na data de sua expedição.

Nome Empresarial:		CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA	
Natureza Jurídica:		SOCIEDADE EMPRESARIA LIMITADA	
Número de Identificação do Registro de Empresas - NIRE	CNPJ	Data de Arquivamento do Ato Constitutivo	Data de Início de Atividade
4320513201-0	05.782.733/0001-49	28/07/2003	14/07/2003
Endereço Completo:			
RUA SEVERINO AUGUSTO PRETTO 560 - BAIRRO SANTO ANTAO CEP 95960-000 - ENCANTADO/RS			
Objeto Social:			
COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO, COMERCIO ATACADISTA DE COSMETICOS E PRODUTOS DE PERFUMARIA, DE INSTRUMENTOS E MATERIAIS PARA USO MEDICO, CIRURGICO, HOSPITALAR E DE LABORATORIOS, DE PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL, DE PRODUTOS DE HIGIENE, LIMPEZA E CONSERVACAO DOMICILIAR, COM OU SEM ATIVIDADE DE FRACIONAMENTO E ACONDICIONAMENTO ASSOCIADA, DE PRODUTOS ODONTOLOGICOS, DE PROTESE E ARTIGOS DE ORTOPEDIA, ESPECIALIZADO EM OUTROS PRODUTOS ALIMENTICIOS, O COMERCIO VAREJISTA DE ARTIGOS MEDICOS E ORTOPEDICOS DE COSMETICOS, PRODUTOS DE PERFUMARIA E DE HIGIENE PESSOAL, DE PRODUTOS ALIMENTICIOS OU ESPECIALIZADO EM PRODUTOS ALIMENTICIOS, DE PRODUTOS FARMACEUTICOS HOMEOPATICOS, DE PRODUTOS FARMACEUTICOS, SEM MANIPULACAO DE FORMULAS, O TRANSPORTE RODOVIARIO DE CARGAS INTERMUNICIPAL, INTERESTADUAL E INTERNACIONAL, EXCETO PRODUTOS PERIGOSOS E MUDANCAS, O DEPOSITO DE MERCADORIAS PARA TERCEIROS, A PARTICIPACAO COMO QUOTISTA OU ACIONISTA EM OUTRAS SOCIEDADES, ATIVIDADES DE ARMAZENAMENTO E DEPOSITO, INCLUSIVE EM CAMARAS FRIGORIFICAS E SILOS, DE TODO O TIPO DE PRODUTO, SOLIDOS, LIQUIDOS E GASOSOS POR CONTA DE TERCEIROS, COM EMISSAO DE WARRANTS, CERTIFICADO DE GARANTIA QUE PERMITE A NEGOCIACAO DE MERCADORIA, INCLUSIVE AGROPECUARIOS.			
Capital Social:		Microempresa ou Empresa de Pequeno Porte	Prazo de Duração
R\$ 3.000.000,00		Porte	INDETERMINADO
TRÊS MILHÕES DE REAIS		NÃO	
Capital Integralizado:		(Lei Complementar nº123/06)	
R\$ 3.000.000,00			
TRÊS MILHÕES DE REAIS			
Sócio(s)/Administrador(es)			
CPF/NIRE	Nome	Término Mandato	Participação
115.723.058-00	PATRICIA CANDIDO FRANCO ROSOLEN	xxxxxxx	R\$ 60.000,00
488.351.100-68	RENATA CASAGRANDE GALIOTTO	xxxxxxx	R\$ 2.940.000,00
			SÓCIO / ADMINISTRADOR
Status: CADASTRADA		Situação: ATIVA	
Último Arquivamento: 25/12/2025		Número: 11405546	
Ato 021 - ATA DE REUNIAO/ASSEMBLEIA DE SOCIOS			
Empresa(s) Antecessora(s)			
Nome Anterior	Nire	Número Aprovação	UF Tipo Movimentação

Certidão Simplificada Digital emitida pela JUNTA COMERCIAL, INDUSTRIAL E SERVIÇOS DO RIO GRANDE DO SUL e certificada digitalmente. null Se desejar confirmar a autenticidade desta certidão, acesse o site da JUCISRS (<http://jucisrs.rs.gov.br>) e clique em validar certidão. A certidão pode ser validada de duas formas:

- 1) Validação por envio de arquivo (upload)
- 2) Validação visual (digite o nº C260000188606 e visualize a certidão)



26/060.943-9



Certidão Simplificada

Certificamos que as informações abaixo constam dos documentos arquivados nesta Junta Comercial e são vigentes na data de sua expedição.

Nome Empresarial: CIAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA

Natureza Jurídica: SOCIEDADE EMPRESARIA LIMITADA

Filial(ais) nesta Unidade da Federação ou fora dela

Nire	CNPJ	Endereço
3590435324-8	05.782.733/0002-20	RUA ANTONIO DELLAI, 670, BAIRRO VILA SANTUCCI, 13614-165, LEME/SP
xxxxxxx	xxxxxxx	RUA RAFAEL DE BARROS, 380, SALA 08, EDIFÍCIO CILAS LOPES, BAIRRO CENTRO, 13610-000, LEME/SP
4290124500-8	05.782.733/0003-00	RUA DOS CISNES, 235, BAIRRO PEDRA BRANCA, 88137-300, PALHOÇA/SC
4390216885-7	05.782.733/0005-72	AVENIDA INDEPENDÊNCIA, 1183, SALA 1307, BAIRRO INDEPENDÊNCIA, 90035-077, PORTO ALEGRE/RS
3290075361-3	05.782.733/0004-91	RUA SAMUEL MEIRA BRASIL, 394, SALA 33, BAIRRO TAQUARA II, 29167-650, SERRA/ES

NADA MAIS#

Porto Alegre, 10 de Fevereiro de 2026 11:06


JOSÉ TADEU JACOBY
SECRETÁRIO GERAL

Certidão Simplificada Digital emitida pela JUNTA COMERCIAL, INDUSTRIAL E SERVIÇOS DO RIO GRANDE DO SUL e certificada digitalmente. null Se desejar confirmar a autenticidade desta certidão, acesse o site da JUCISRS (<http://jucisrs.rs.gov.br>) e clique em validar certidão. A certidão pode ser validada de duas formas:

- 1) Validação por envio de arquivo (upload)
- 2) Validação visual (digite o nº C260000188606 e visualize a certidão)



26/060.943-9

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

ESTADO DE SÃO PAULO

SECRETARIA DA SEGURANÇA PÚBLICA

INSTITUTO DE IDENTIFICAÇÃO RICARDO GUMBLETON DAUNT

50764C53

8272-7

POLEGAR DIREITO

ASSINATURA DO TITULAR

CARTEIRA DE IDENTIDADE

VALIDA EM TODO O TERRITÓRIO NACIONAL

REGISTRO GERAL 23.191.236-5 2 via DATA DE EXPEDIÇÃO 10/05/2019

NOME PATRICIA CANDIDO FRANCO ROSOLEN

FILIAÇÃO NELSON CANDIDO FRANCO

ANA RAMOS FRANCO

NATURALIDADE S. PAULO - SP

DOC ORIGEM LEME SP LEME CC.LV.B73 /FLS.62 /Nº16154

CNPJ 115723058/00

DATA DE NASCIMENTO 21/02/1972

Assinado digitalmente por Michel Jansen de M. Cavalcanti Delegado de Polícia Divisão de Reg. SP

ASSINATURA DO DIRETOR

LEI Nº 7.116 DE 29/08/83

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por MARIAIA NEPOMUCENO AZEVEDO, em terça-feira, 2 de março de 2021 15:09:20 GMT-03:00, CNS: 06.870-0 - 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS/PB, nos termos da medida provisória N. 2.200-2 de 24 de agosto de 2001. Sua autenticidade deverá ser confirmada no endereço eletrônico www.cenad.org.br/autenticidade. O presente documento digital pode ser convertido em papel por meio de autenticação no Tabelionato de Notas. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br> ou Consulte o Documento em: <https://azevedobastos.not.br/documento/24290203214539397222>



CARTÓRIO

Autenticação Digital Código: 24290203214539397222-1
Data: 02/03/2021 15:06:49
Valor Total do Ato: R\$ 4,66
Selo Digital Tipo Normal C: ALF69157-WGQI;



CNPJ: 06.870-0

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

Válber Azevêdo de M. Cavalcanti
Titular

TJPB



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888

PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
<http://www.azevedobastos.not.br>
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos da atividade Notarial e Registral no Estado da Paraíba, foi instituído pela Lei Nº 10.132, de 06 de novembro de 2013, a aplicação obrigatória de um Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial em todos os atos de notas e registro, composto de um código único (por exemplo: Selo Digital: ABC12345-X1X2) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser verificada e confirmada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <https://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>.

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Nesse sentido, declaro que a Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda assumiu, nos termos do artigo 8º, §1º, do Decreto nº 10.278/2020, que regulamentou o artigo 3º, inciso X, da Lei Federal nº 13.874/2019 e o artigo 2º-A da Lei Federal 12.682/2012, a responsabilidade pelo processo de digitalização dos documentos físicos, garantindo perante este Cartório e terceiros, a sua autoria e integridade.

De acordo com o disposto no artigo 2º-A, §7º, da Lei Federal nº 12.682/2012, o documento em anexo, identificado individualmente em cada Código de Autenticação Digital¹ ou na referida sequência, poderá ser reproduzido em papel ou em qualquer outro meio físico.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **16/03/2021 10:18:18 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevedo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevedo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa Ciamed Distribuidora de Medicamentos Ltda ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o Código de Autenticação Digital

Esta Declaração é válida por **tempo indeterminado** e está disponível para consulta em nosso site.

¹**Código de Autenticação Digital:** 24290203214539397222-1

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013, Provimento CGJ Nº 003/2014 e Provimento CNJ Nº 100/2020.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b3e085fdd4621f91b9aeb73d0c7ebd3e127c29fc43dea85f652d804c002b2a23f657e88bafb411d07e42895e1c625edaca9365bd906e11324065c35be476beb0c



Presidência da República
Casa Civil
Medida Provisória Nº 2.200-2,
de 24 de agosto de 2001.

