

**Biosintética**  
uma empresa achê

# CORUS H

## losartana potássica + hidroclorotiazida

50 mg + 12,5 mg e 100 mg + 25 mg

Comprimidos revestidos

USO ORAL

USO ADULTO

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 50 mg + 12,5 mg: embalagens com 14 e 30 comprimidos. Comprimidos revestidos de 100 mg + 25 mg: embalagens com 14 e 30 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 50 mg + 12,5 mg contém:

losartana potássica ..... 50,00 mg  
hidroclorotiazida ..... 12,5 mg  
Excipientes: amido, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, dióxido de silício, celulose microcristalina, talco, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e corante vermelho FDC nº 40 laca de alumínio.

Cada comprimido revestido de 100 mg + 25 mg contém:

losartana potássica ..... 100,00 mg  
hidroclorotiazida ..... 25,00 mg  
Excipientes: amido, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, dióxido de silício, celulose microcristalina, talco, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido férrico amarelo.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Ação esperada do medicamento:** o medicamento está indicado para o tratamento da hipertensão arterial.

**Cuidados de armazenamento:** conservar o medicamento em sua embalagem original, à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

**Prazo de validade:** desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, CORUS H (losartana potássica + hidroclorotiazida) apresenta prazo de validade de 36 meses.

Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

**Gravidez e lactação:** informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se estiver amamentando.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

**Cuidados de administração:** siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

**Interrupção do tratamento:** não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

**Reações adversas: podem ocorrer as seguintes reações adversas: mal-estar, fraqueza, dor abdominal, edema, dor no peito, náusea, faringite, diarreia, dor de cabeça, tontura, insônia, câibras, congestão nasal e exantema. Estes fenômenos, em geral, foram leves, não sendo necessário interromper o tratamento. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis**

**TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**Ingestão concomitante com outras substâncias: o médico deve ter conhecimento da medicação que o paciente estiver tomando.**

**Contraindicações e precauções:** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a losartana potássica, hidroclorotiazida ou a outros componentes da fórmula. Não deve ser utilizado durante a gravidez e na lactação sem orientação médica. Informe seu médico a ocorrência de doença hepática, renal, insuficiência cardíaca ou diabetes.

**INFORME SEU MÉDICO SOBRE QUALQUER MEDICAMENTO QUE ESTEJA USANDO, ANTES DO INÍCIO OU DURANTE O TRATAMENTO.**

**Atenção diabéticos: contém açúcar (lactose).**

**NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

CORUS H (losartana potássica + hidroclorotiazida) possui como princípios ativos a losartana potássica e a hidroclorotiazida. A losartana potássica é um agente anti-hipertensivo, antagonista específico de receptor (AT<sub>1</sub>) da angiotensina II, não peptídico e altamente seletivo, que não interfere na resposta à bradicinina (enquanto os inibidores de enzima de conversão de angiotensina intensificam esta resposta, o que pode levar à tosse em aproximadamente 20% dos pacientes). Diminui a pressão sanguínea sem alterar o ritmo circadiano, a variabilidade da pressão sanguínea ou o ritmo do pulso. Não afeta o *clearance* de creatinina, o volume urinário, nem a excreção de sódio ou potássio.

Quando administrada oralmente, a losartana potássica controla a pressão sanguínea por 24 horas, sem induzir à hipotensão nas primeiras horas da terapia. Isso permite que o medicamento seja administrado somente uma vez ao dia.

A losartana potássica e seu principal metabólito ativo bloqueiam os efeitos vasoconstritor e secretor de aldosterona da angiotensina II por bloqueio seletivo da ligação da angiotensina II aos receptores AT<sub>1</sub> encontrados em vários tecidos. Estudos *in vitro* demonstram que losartana potássica é um inibidor competitivo do receptor AT<sub>1</sub>, efetuando uma ligação reversível.

A losartana potássica e seu metabólito principal não inibem a enzima conversora de angiotensina (ECA), nem se ligam ou bloqueiam outros receptores hormonais ou canais iônicos conhecidos como importantes na regulação do sistema cardiovascular.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico com ação nos mecanismos de reabsorção tubular renal de eletrólitos, aumentando diretamente a excreção de sódio e cloretos em quantidades aproximadamente equivalentes. Indiretamente, a ação diurética das tiazidas reduz o volume plasmático com aumento da atividade da renina plasmática, aumento na secreção de aldosterona, aumento das perdas urinárias de potássio e redução do potássio plasmático. Assim, a administração de um antagonista de angiotensina II tende a reverter a perda de potássio associado com a diurese. O mecanismo do efeito anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos é desconhecido, embora a resposta à terapia pareça estar relacionada com alteração do balanço de sódio, pequena redução do volume de líquido extracelular e plasmático e, talvez, alguma alteração na resistência vascular periférica após poucos meses.

FARMACODINÂMICA

Dados analisados sugerem que a maioria das ações dos inibidores da ECA se deve ao bloqueio da síntese da angiotensina II. A losartana potássica tem afinidade pelos receptores específicos da angiotensina II, inibe competitivamente a resposta contrátil do músculo vascular liso e as respostaspressoras à angiotensina II administrada em forma exógena *in vivo*; diminui a pressão sanguínea na hipertensão angiotensina II-dependente, bloqueando-a em seu receptor.

A angiotensina II é um poderoso vasoconstritor e, em concentrações fisiológicas, aumenta a absorção tubular de sódio. A losartana potássica bloqueia os efeitos renais produzidos por ela. As concentrações plasmáticas de aldosterona caem após a administração da losartana potássica. Apesar deste efeito na secreção de aldosterona, a variação observada nos níveis de potássio plasmático é muito pequena.

O mecanismo primário do efeito anti-hipertensivo da losartana potássica é o bloqueio do efeito vasoconstritor da angiotensina II, que é demonstrado pela afinidade de união, tanto em modelos animais de hipertensão induzida experimentalmente, como em pacientes com hipertensão essencial.

Os inibidores da ECA e a losartana potássica (antagonista da angiotensina II) parecem ter efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais similares. O efeito da inibição da ECA e o bloqueio da angiotensina sobre os diferentes componentes do sistema renina-angiotensina também são comparáveis, exceto por um aumento marcante nos níveis de angiotensina II no plasma durante o bloqueio dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II. Esse aumento pode conduzir, teoricamente, a uma estimulação excessiva dos receptores AT<sub>2</sub>, porém, até o momento, a função fisiológica destes receptores permanece desconhecida. Observou-se também um aumento da excreção de ácido úrico com a administração da losartana potássica.

Os estudos comparativos preliminares com inibidores da ECA demonstraram que a eficácia anti-hipertensiva da losartana potássica é comparável à do enalapril. Esses estudos também sugerem que, contrariamente aos inibidores da ECA, a losartana potássica não produz tosse nem angioedema.

A losartana potássica não afeta a resposta à bradicinina, enquanto os inibidores da ECA aumentam a resposta à bradicinina. Em estudos realizados no homem, a losartana potássica não demonstrou efeito no índice de filtração glomerular, no fluxo plasmático renal ou na fração de filtração. Não produziu alterações significativas em estudos de múltiplas doses nas concentrações de prostaglandinas renais, triglicérides de jejum, colesterol total ou HDL-colesterol, bem como na glicemia.

Doses de 50 e 100 mg, quando administradas duas vezes ao dia, produzem resposta terapêutica mais adequada. O efeito da losartana potássica se faz presente já na primeira semana de tratamento, mas em alguns estudos o efeito máximo ocorreu entre 3 a 6 semanas.

Estudos controlados da losartana potássica e hidroclorotiazida, estabelecendo a eficácia anti-hipertensiva de várias doses de losartana potássica (25, 50 e 100 mg) e hidroclorotiazida concomitante (6, 25, 12,5 e 25 mg) e comparados ao placebo, demonstraram uma resposta anti-hipertensiva adicional ao nível de fase vale de concentração (24 horas). Pacientes de ambos os sexos e de idade inferior ou superior a 65 anos apresentam a mesma resposta clínica ao medicamento. Pacientes de raça negra apresentam uma resposta mais intensa à hidroclorotiazida que aqueles de raça branca e menor resposta à losartana potássica. A resposta total ao uso da combinação fixa foi semelhante em pacientes de raça negra ou branca.

FARMACOCINÉTICA

A losartana potássica sofre um metabolismo de primeira passagem no fígado pela ação das enzimas do sistema citocromo P<sub>450</sub>. A oxidação do grupo 5-hidroximetil no anel imidazol resulta no metabólito ativo, que é responsável pela maior parte da ação de antagonismo do receptor de angiotensina II consequente ao tratamento com losartana potássica. A meia-vida terminal da losartana potássica é de cerca de 2 horas e a de seu metabólito é de cerca de 4 a 5 horas. A farmacocinética da losartana potássica e seu metabólito principal é linear com doses de até 200 mg por via oral. Nem a losartana potássica nem seu metabólito ativo se acumulam no plasma após dose única diária repetida.

A losartana potássica é bem absorvida por via oral e sua biodisponibilidade é de aproximadamente 25 a 35%. Cerca de 14% da dose administrada por via oral é convertida no metabólito ativo. As concentrações máximas da losartana potássica e de seu metabólito ativo atingem a concentração máxima em 1 hora e em 3-4 horas, respectivamente. Porquanto as concentrações máximas de losartana potássica e seu metabólito ativo sejam iguais, a área sob a curva de concentração pelo tempo (AUC) do metabólito é cerca de 4 vezes maior que a de losartana potássica. O alimento diminui a absorção de losartana potássica e reduz sua concentração máxima, mas tem pequeno efeito na sua AUC ou na AUC de seu metabólito ativo.

Ambos, losartana potássica e seu metabólito ativo, ligam-se altamente à proteína plasmática, primariamente à albumina, com frações plasmáticas livres de 1,3% e 0,2%, respectivamente. Em ratos, a losartana potássica não atravessa significativamente a barreira hemato-encefálica. Em cerca de 1% dos indivíduos estudados, a conversão de losartana potássica para seu metabólito ativo em vez de corresponder a 14% da dose, índice tido como normal, atingiu menos que 1%.

O volume de distribuição de losartana potássica é de 34 litros e de seu metabólito ativo de 12 litros. O *clearance* plasmático total da losartana potássica e de seu metabólito ativo é de cerca 600 mL/min e 50 mL/min, respectivamente, com *clearance* renal de cerca de 75 mL/min e 25 mL/min, respectivamente. Quando a losartana potássica é administrada por via oral, cerca de 4% da dose é excretada na forma inalterada na urina e cerca de 6% é excretada como metabólito ativo. Excreção biliar contribui para excreção de losartana potássica e seus metabólitos. Após administração oral, 35% é eliminado pela urina e 60% nas fezes.

As concentrações plasmáticas de losartana potássica e seu metabólito ativo são similares em idosos e jovens hipertensos de ambos os sexos. As concentrações plasmáticas de losartana potássica são

PH 4980 - BU 04 - SAP 4070307(A) 06/12

280mm

150mm



duas vezes mais elevadas em mulheres hipertensas que em homens hipertensos, mas as concentrações do metabólito ativo são similares em ambos os sexos.

**hidroclorotiazida:** após a administração oral de hidroclorotiazida, a diurese inicia-se dentro de 2 horas, atinge seu pico em cerca de 4 horas e dura cerca de 6 a 12 horas. A hidroclorotiazida não é metabolizada, sendo eliminada rapidamente pelos rins. Quando os níveis plasmáticos foram determinados durante 24 horas, a meia-vida plasmática variou entre 5,6 e 14,8 horas. 50 a 70% da dose oral é eliminada inalterada dentro das 24 horas. A hidroclorotiazida cruza a barreira placentária, mas não a hemato-encefálica, e é excretada no leite materno. Alimentos diminuem os níveis séricos de hidroclorotiazida.

**Pacientes com Insuficiência Renal:** as concentrações plasmáticas do metabólito ativo não são significativamente alteradas em pacientes com comprometimento da função renal. Nenhum ajuste da dose é necessário nestes pacientes. Em um estudo, aproximadamente metade dos pacientes hipertensos e com insuficiência renal leve, moderada ou severa (inclusive com necessidade de diálise) foram controlados eficazmente com losartana potássica 50 mg ou 100 mg, usado como monoterapia.

A losartana potássica ou seu metabólito ativo podem ser removidos por hemodiálise. Nos pacientes em uso de hidroclorotiazida, nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes portadores de insuficiência renal leve ou moderada. O tratamento deve ser interrompido se houver sinais de insuficiência renal progressiva (aumento progressivo de ureia e creatinina). Como os diuréticos tiazídicos são geralmente ineficazes em pacientes com *clearance* de creatinina menores que 30 mL/min, CORUS H (losartana potássica + hidroclorotiazida) não deve ser usado nestes pacientes.

**Pacientes com Insuficiência Hepática:** em pacientes com cirrose hepática leve ou moderada, as concentrações plasmáticas de losartana potássica e seu metabólito ativo estão 5 vezes e 1,7 vezes, respectivamente, maiores que no adulto jovem normal. O *clearance* nestes pacientes é cerca de 50% menor e a biodisponibilidade oral é cerca de duas vezes maior.

CORUS H (losartana potássica + hidroclorotiazida) não é recomendado para pacientes com comprometimento hepático que requerem tratamento com losartana potássica. A dose inicial de losartana potássica recomendada para estes pacientes (25 mg) não pode ser administrada na forma de CORUS H (losartana potássica + hidroclorotiazida) (devido à existência do diurético). Outros tiazídicos também devem ser evitados, uma vez que pequenas alterações no balanço hídrico e dos eletrólitos podem precipitar o coma hepático.

#### INDICAÇÕES

CORUS H (losartana potássica + hidroclorotiazida) está indicado para o tratamento da hipertensão arterial.

#### CONTRAINDICAÇÕES

É contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a losartana potássica ou a outros antagonistas dos receptores de angiotensina e/ou a hidroclorotiazida ou aos demais componentes da fórmula. Durante gravidez e lactação. Devido à hidroclorotiazida, este medicamento é contraindicado em pacientes com anúria ou hipersensibilidade a outros fármacos derivados da sulfanilamida.

#### PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Recomenda-se precaução na administração para pacientes com insuficiência renal ou hepática graves.

Recomenda-se precaução no início do tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca ou depletados de sódio (em tratamento com diuréticos ou com dietas hipossódicas restritas), pois pode produzir um quadro de hipotensão grave. Recomenda-se administrar com precaução em pacientes com enfermidade cerebrovascular ou cardiopatia isquêmica, nos quais o quadro pode se agravar como consequência de uma hipotensão grave.

Os pacientes devem ser advertidos sobre a necessidade de consultar seu médico em qualquer situação que possa indicar depleção de volume (vertigem, tontura) ou que possa provocá-la (transpiração excessiva, desidratação, diarreia, vômitos).

A losartana potássica apresenta um efeito uricosúrico potente, por isso, em combinação com hidroclorotiazida atenua a hiperuricemia induzida pelo diurético.

Nos pacientes submetidos à grande cirurgia ou durante a anestesia com fármacos que produzam hipotensão, lo-

sartana potássica pode bloquear a ação da angiotensina II formada como consequência da liberação compensadora de renina. Caso ocorra hipotensão, esta pode ser corrigida mediante a expansão de volume.

**Diuréticos tiazídicos devem ser usados com cautela em pacientes com função hepática deteriorada ou doença hepática progressiva, uma vez que pequenas alterações no balanço hidroeletrólítico podem precipitar coma hepático. Os diuréticos tiazídicos podem exacerbar ou ativar o lúpus eritematoso sistêmico. Reações de hipersensibilidade aos tiazídicos podem ocorrer em pacientes com ou sem histórico clínico de alergia ou asma brônquica, mas são mais prováveis que ocorram em pacientes com tal histórico.**

**Nos estudos realizados com o uso de losartana potássica e hidroclorotiazida, a incidência de pacientes hipertensos que desenvolveram hipercalemia ou hipocalcemia foi muito pequena e nenhum paciente teve que descontinuar o tratamento por alterações do potássio sérico. Todo paciente recebendo tratamento com diuréticos tiazídicos deve ser observado periodicamente para os sinais clínicos de alterações no balanço hidroeletrólítico: hiponatremia, alcalose hipoclorêmica e hipocalcemia. A determinação de eletrólitos séricos e urinários são de particular importância. O uso de diuréticos tiazídicos pode requerer, em pacientes diabéticos, ajustes na dose de insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. Hiper-glicemia pode ocorrer com o uso de tiazídicos, assim *diabetes mellitus* latente pode se tornar manifesta durante a terapia com tiazídicos. A terapia com diuréticos tiazídicos aumenta a excreção de magnésio urinário que pode resultar em hipomagnesemia, bem como redução na excreção de cálcio com ligeira elevação do cálcio sérico.**

**Hipotensão Sintomática:** paciente recebendo CORUS H (losartana potássica + hidroclorotiazida) deve ser alertado quanto à possibilidade de sofrer tontura, especialmente nos primeiros dias da terapia, e tal sintoma deve ser referido ao médico. Ocorrendo síncope, a medicação deve ser interrompida e o médico informado a respeito.

**Atenção diabéticos: contém açúcar (lactose).**

#### GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

A losartana potássica está contraindicada para uso durante a gravidez e na lactação. O uso de fármacos que agem diretamente no sistema renina-angiotensina durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez pode causar alterações fetais, inclusive morte. Vários casos já foram relatados na literatura médica, em pacientes usando inibidores da ECA durante o 2º ou 3º trimestre de gravidez. Estas alterações fetais incluem: hipotensão neonatal, hipoplasia craniana neonatal, anúria, insuficiência renal reversível ou irreversível e morte. A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária, mas não a hemato-encefálica. Devido à hidroclorotiazida ser excretada pelo leite materno, deve-se optar pela descontinuação da amamentação ou do uso do fármaco, quando esta for vital para a mãe.

Quando a gravidez for detectada, o uso de CORUS H (losartana potássica + hidroclorotiazida) deve ser descontinuado o mais breve possível.

**Categoria C de risco na gravidez (1º trimestre da gravidez):** este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

**Categoria D de risco na gravidez (2º e 3º trimestre da gravidez):** este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos anti-hipertensivos da losartana potássica podem ser aumentados por fármacos hipotensores que aumentam a liberação de renina, evidenciando o efeito sinérgico da associação.

Têm-se descrito efeitos natriuréticos e efeitos depletadores de potássio para a losartana potássica. Portanto, recomenda-se controle periódico dos níveis de potássio em pacientes em tratamento com diuréticos.

Tem-se verificado toxicidade ao lítio em pacientes em tratamento com fármacos que aumentam a eliminação de sódio.

A losartana potássica tem sido administrada conjuntamente com diuréticos tiazídicos, antagonistas de cálcio e betabloqueadores,

sem se observar interações medicamento-sas clinicamente significativas.

O cetoconazol e o sulfafenazol são potentes inibidores do sistema citocromo P<sub>450</sub> de metabolização. Não se sabe se o uso concomitante pode produzir alguma influência no efeito da losartana potássica.

O uso concomitante de diuréticos tiazídicos com álcool, barbitúricos ou narcóticos pode provocar hipotensão ortostática. A absorção da hidroclorotiazida é fortemente reduzida pelo uso concomitante de resinas tipo colestiramina ou colestipol. O uso conjunto com CAATH intensifica a depleção eletrólítica causada pelo diurético e pode levar à hipocalcemia. O uso concomitante com medicamento anti-inflamatório não-esteróide pode produzir redução do efeito diurético e anti-hipertensivo dos agentes tiazídicos. O uso concomitante com corticosteróides pode causar hipocalcemia, devendo-se realizar controles periódicos dos níveis de potássio. Se usado associado à metotrexato, pode ocasionar granulocitopenia. O propranolol pode intensificar o efeito hiperglicêmico da hidroclorotiazida.

#### REAÇÕES ADVERSAS

O medicamento é geralmente bem tolerado. Ocasionalmente, foram relatados mal-estar epigástrico, diarreia, mialgia, câibras musculares, tonturas, insônia, congestão nasal, astenia, fraqueza, edema ou inchaço local, náuseas e faringites, cefaleia, hipotensão ortostática. Todos estes efeitos foram geralmente leves e não levaram à interrupção do tratamento. Durante os ensaios clínicos pré-comercialização do fármaco ocorreram 2 casos de angioedema (caracterizados por inchaço de lábios e pálpebras), que não puderam ser associados diretamente ao uso da losartana potássica, mas tiveram uma relação causal sugerida. Excepcionalmente, tem-se observado aumento leve e transitório das transaminases, da ureia e da creatinina. Pode ocorrer também hiperglicemia e hipercalemia.

#### POSOLOGIA

Pacientes que não são controlados adequadamente com losartana potássica ou hidroclorotiazida isoladamente podem ser submetidos à terapia com CORUS H (losartana potássica + hidroclorotiazida). A dose inicial é de 1 comprimido de CORUS H (losartana potássica + hidroclorotiazida) 50 mg + 12,5 mg uma vez ao dia. Se a pressão sanguínea permanecer sem controle adequado após cerca de 3 semanas de terapia, a dose pode ser aumentada para 2 comprimidos de CORUS H (losartana potássica + hidroclorotiazida) 50 mg + 12,5 mg uma vez ao dia, ou um comprimido de CORUS H (losartana potássica + hidroclorotiazida) 100 mg + 25 mg uma vez ao dia.

• **Uso em pacientes com insuficiência renal:** a terapia com este medicamento pode ser realizada enquanto o *clearance* de creatinina do paciente for superior a 30 mL/min.

• **Uso em pacientes com insuficiência hepática:** a dose apropriada para início de tratamento é sempre com 25 mg de losartana potássica. CORUS H (losartana potássica + hidroclorotiazida) 50 mg + 12,5 mg não é recomendado a pacientes com insuficiência hepática, uma vez que pequenas alterações no balanço hidroeletrólítico pode precipitar coma hepático.

#### CONDUTA NA SUPERDOSE

Não existem antecedentes de superdose com losartana potássica. Não obstante, a manifestação mais provável é a hipotensão e a taquicardia; bradicardia poderia ocorrer pela estimulação parassimpática (vagal). Com relação à hidroclorotiazida, os sinais e sintomas mais comuns são aqueles causados por depleção hidroeletrólítica e desidratação resultante da diurese excessiva. Tratamento de suporte deve ser instituído, visando manter o balanço hidroeletrólítico do paciente.

#### PACIENTES IDOSOS

A eficácia e a tolerabilidade de CORUS H (losartana potássica + hidroclorotiazida) foram semelhantes em pacientes jovens e idosos.

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS-1.1213.0309

Farm. Resp.: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Nº do lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

#### Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ nº

53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



PH 4980 - BU 04 - SAP 4070307(A) 06/12

