

# **ROSUCOR<sup>®</sup>**

**rosuvastatina cálcica**

**Comprimido revestido - 5 mg**  
**Comprimido revestido - 10 mg**  
**Comprimido revestido - 20 mg**

**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

---

**ROSUCOR®**  
**rosuvastatina cálcica**

---

**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****ROSUCOR®**  
**rosuvastatina cálcica****MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA****APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos 5 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos.  
Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30, 60 e 100 comprimidos.  
Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 10, 30, 60 e 100 comprimidos.

**USO ORAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS (VIDE INDICAÇÕES)****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de ROSUCOR® 5 mg contém:

rosuvastatina cálcica.....5,20 mg  
(equivalente a 5 mg de rosuvastatina)

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose e triacetina.

Cada comprimido revestido de ROSUCOR® 10 mg contém:

rosuvastatina cálcica..... 10,40 mg  
(equivalente a 10 mg de rosuvastatina)

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de ROSUCOR® 20 mg contém:

rosuvastatina cálcica..... 20,80 mg  
(equivalente a 20 mg de rosuvastatina)

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

**II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

ROSUCOR® deve ser usado como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e aos exercícios é inadequada.

**Em pacientes adultos com hipercolesterolemia ROSUCOR® é indicado para:**

- Redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumento do HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia mista (Fredrickson tipos IIa e IIb). ROSUCOR® também diminui ApoB,

não-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, e as razões LDL-C/HDL-C, C-total/HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA-I e aumenta ApoA-I nestas populações.

- Tratamento da hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV).
- Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente quanto como um adjuvante à dieta e a outros tratamentos de redução de lipídios (por ex.: aférese de LDL), se tais tratamentos não forem suficientes.
- Retardamento ou redução da progressão da aterosclerose.

### Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade

ROSUCOR<sup>®</sup> é indicado para redução do colesterol total, LDL-C e ApoB em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH).

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A rosuvastatina reduz os níveis elevados de LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides e aumenta o HDL-colesterol. Também reduz a ApoB, o não-HDL-C, o VLDL-C e o VLDL-TG e aumenta a ApoA-I (ver Tabelas 1 e 2) (Olsson AG *et al.* Cardiovasc Drug Rev 2002; 20: 303-28).

A rosuvastatina reduz ainda as razões LDL-C/HDL-C, C-total/HDL-C, não-HDL-C/HDL-C e ApoB/ApoA-I (Olsson AG *et al.* Cardiovasc Drug Rev 2002; 20: 303-28; Rader DJ *et al.* Am J Cardiol 2003; 91 (Suppl): 20C-24C).

Uma resposta terapêutica à rosuvastatina é evidente em 1 semana após o início da terapia e 90% da resposta máxima é alcançada geralmente em 2 semanas. A resposta máxima é geralmente obtida em até 4 semanas e mantida após esse período (Brown W *et al.* Am Heart J 2002; 144: 1036-43; Olsson AG *et al.* Am Heart J 2002; 144: 1044-51).

**Tabela 1.** Resposta em relação à dose em pacientes com hipercolesterolemia primária (tipos IIa e IIb) (% da média ajustada de mudanças em relação ao início) (Olsson AG *et al.* Cardiovasc Drug Rev 2002; 20: 303-28).

Dose	N	LDL-C	C-Total	HDL-C	TG	Não-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

**Tabela 2.** Resposta em relação à dose em pacientes com hipertrigliceridemia (tipo IIb ou tipo V) (% mediana de mudanças em relação ao início) (Hunninghake DB *et al.* Diabetes 2001; 50 (Suppl 2): A143 Abs 575-P).

Dose	N	TG	LDL-C	C-Total	HDL-C	Não-HDL-C	VLDL-C	VLDL-TG
Placebo	26	1	5	1	-3	2	2	6
5	25	-21	-28	-24	3	-29	-25	-24
10	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20	27	-37	-31	-34	22	-43	-49	-40
40	25	-43	-43	-40	17	-51	-56	-48

Os dados das Tabelas 1 e 2 são confirmados pelo amplo programa clínico de mais de 5.300 pacientes tratados com rosuvastatina.

Em um estudo de pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, 435 indivíduos foram tratados com rosuvastatina de 20 mg a 80 mg em um desenho de titulação forçada de dose. Todas as doses de rosuvastatina mostraram um efeito benéfico nos parâmetros lipídicos e no tratamento para atingir as metas estabelecidas. Após titulação para a dose de 40 mg (12 semanas de tratamento), o LDL-C foi reduzido em 53% (Stein E *et al.* *Atherosclerosis Suppl* 2001; 2 (2): 90 Abs P176).

Em um estudo aberto de titulação forçada de dose, 42 pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica foram avaliados quanto à sua resposta à rosuvastatina 20-40 mg titulado em um intervalo de 6 semanas. Na população geral, a redução média de LDL-C foi de 22%. Nos 27 pacientes com redução de no mínimo 15% na semana 12 (considerada como sendo a população com resposta), a redução média de LDL-C foi de 26% na dose de 20 mg e de 30% na dose de 40 mg. Dos 13 pacientes com uma redução de LDL-C inferior a 15%, 3 não apresentaram resposta ou tiveram um aumento de LDL-C (Marais D *et al.* *Atherosclerosis Suppl* 2002; 3: 159 Abs 435).

No estudo **METEOR**, a eficácia da rosuvastatina 40 mg na progressão da aterosclerose foi avaliada por ultrassom bidimensional da artéria carótida. Neste estudo clínico, duplo-cego, multicêntrico, placebo-controlado, 984 indivíduos com baixo risco de doença coronária cardíaca (definido como risco Framingham <10% acima de 10 anos) e com LDL-C médio de 154,5 mg/dL, mas com aterosclerose subclínica detectada por ultrassom da EIMC (espessura íntima-média das artérias carótidas), foram randomizados em uma relação 5:2 para tratamento com rosuvastatina 40 mg ou placebo por 2 anos.

A rosuvastatina retardou significativamente a progressão da aterosclerose da carótida comparada com placebo. A diferença na alteração da EIMC para todos os 12 locais da artéria carótida entre os pacientes tratados com rosuvastatina e pacientes tratados com placebo foi -0,0145 mm/ano (IC 95% -0,0196, -0,0093;  $p < 0,0001$ ). A mudança a partir do basal (pré-tratamento) para o grupo rosuvastatina foi -0,0014 mm/ano (IC 95% -0,0041, 0,0014), mas não foi significativamente diferente de zero ( $p=0,3224$ ). Os efeitos benéficos da rosuvastatina foram consistentes para todos os 4 desfechos secundários da EIMC. Houve progressão significativa no grupo placebo (+0,0131 mm/ano; IC 95% 0,0087, 0,0174;  $p < 0,0001$ ). No grupo rosuvastatina, 52,1% dos pacientes demonstraram uma ausência de progressão da doença (ex.: regressão) comparada com 37,7% dos pacientes do grupo placebo ( $p=0,0002$ ). A rosuvastatina 40 mg foi bem tolerada e os dados foram consistentes ao perfil de segurança estabelecido para rosuvastatina.

Rosuvastatina é eficaz em uma ampla variedade de populações de pacientes com hipercolesterolemia, com e sem hipertrigliceridemia (Olsson AG *et al.* *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20: 303-28), independentemente de raça, sexo ou idade (Martin P *et al.* *J Clin Pharmacol* 2002; 42 (10): 1116-21), e em populações especiais como diabéticos (Olsson AG *et al.* *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20: 303-28; Blasetto JW *et al.* *Am J Cardiol* 2003; 91 (Suppl): 3C-10C; Durrington P *et al.* *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl 1): A165, Abs 631) ou pacientes com hipercolesterolemia familiar (Stein E *et al.* *Atherosclerosis Suppl* 2001; 2 (2): 90 Abs P176).

Em um estudo clínico controlado denominado **ASTEROID** (estudo para avaliar os efeitos da rosuvastatina na placa de ateroma coronariano através de ultrassom intravascular), os pacientes tratados com rosuvastatina 40 mg tiveram uma regressão significativa da aterosclerose para todas as três medidas de ultrassom intravascular (IVUS) avaliadas. No estudo **ASTEROID**, os pacientes tratados com rosuvastatina atingiram o nível mais baixo de LDL-C (- 53%) e os maiores níveis do HDL-C (+ 15%) já observados em um estudo de progressão de aterosclerose com estatinas. Neste estudo de dois anos de duração, a rosuvastatina demonstrou ser bem tolerada. São necessários mais estudos clínicos para determinar a extensão na qual a rosuvastatina pode reduzir a formação e regredir a placa de ateroma (Nissen Steven E *et al.* *Jama* 2006; 295: E1-10).

### **Crianças e adolescentes com hipercolesterolemia**

Em um estudo placebo-controlado, multicêntrico, randomizado e duplo-cego de 12 semanas (n= 176, 97 sexo masculino e 79 sexo feminino) seguido por fase de titulação de dose de rosuvastatina, aberto de 40 semanas (n= 173, 96 sexo masculino e 77 sexo feminino), indivíduos

de idade entre 10 e 17 anos (estágio Tanner II-V, sexo feminino pelo menos 1 ano após a menarca) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica receberam rosuvastatina 5, 10 ou 20 mg ou placebo diariamente por 12 semanas e em seguida todos receberam rosuvastatina diariamente por 40 semanas. Na entrada do estudo, aproximadamente 30% dos pacientes tinham 10-13 anos e aproximadamente 17%, 18%, 40% e 25% estavam em estágio Tanner II, III, IV e V, respectivamente.

A rosuvastatina reduziu os níveis LDL-C (objetivo primário), colesterol total e ApoB. Os resultados são mostrados na tabela a seguir.

**Tabela 3.** Efeito modificador da rosuvastatina nos lipídios em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (mínimos quadrados indicam o percentual de mudança do valor basal até a semana 12).

Dose (mg)	N	LDL-C	HDL-C	Total-C	TG	Não-HDL-C	ApoB	ApoA-1
Placebo	46	-0,7	6,9	-0,0	5,1	-0,9	-1,7	2,8
5	42	-38,3	4,2	-29,9	0,3	-36,1	-31,7	1,8
10	44	-44,6	11,2	-34,2	-13,6	-43,0	-38,1	5,4
20	44	-50,0	8,9	-38,7	-8,1	-47,5	-40,7	4,0

No final da semana 40, na fase aberta do estudo, aumentou-se gradativamente a dose para no máximo 20 mg uma vez ao dia. Setenta dos 173 pacientes (40,5%) atingiram objetivo de LDL-C menor que 110 mg/dL (2,8 mmol/L).

Após 52 semanas de tratamento do estudo, nenhum efeito no crescimento ou maturação sexual foi detectado (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A rosuvastatina também foi avaliada em um estudo aberto, titulação para dose-alvo em 198 crianças de 6 a 17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (88 do sexo masculino e 110 do sexo feminino. Estágio Tanner < II-V). A dose inicial para todos os pacientes foi de 5 mg de rosuvastatina uma vez ao dia. Pacientes de 6 a 9 anos de idade (n=64) podiam titular uma dose máxima de 10 mg uma vez ao dia e pacientes de 10 a 17 anos de idade (n=134) uma dose máxima de 20 mg uma vez ao dia (Kusters DM *et al.* Journal of Clinical Lipodology 2013;7(5):408-413).

Após o tratamento, 74 dos 197 pacientes (37,6%) nesse estudo atingiram a meta de LDL-C de menos de 110 mg/dL (2,8 mmol/L). Todos os grupos etários demonstraram reduções estatisticamente significativas no LDL-C comparando aos dados iniciais (Kusters DM *et al.* Journal of Clinical Lipodology 2013;7(5):408-413).

A rosuvastatina 5 mg, 10 mg e 20 mg também alcançaram alterações médias estatisticamente significativas a partir dos dados iniciais para os lipídeos secundários e lipoproteínas variáveis a seguir: HDL-C, TC, não-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Cada uma dessas mudanças foi na direção de melhoria de comportamento dos lipídeos e foi mantida por mais de 2 anos (Kusters DM *et al.* Journal of Clinical Lipodology 2013;7(5):408-413).

Nenhum efeito no crescimento e na maturação sexual foi detectado após 24 meses de tratamento (Kusters DM *et al.* Journal of Clinical Lipodology 2013;7(5):408-413).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

##### - Mecanismo de ação:

A rosuvastatina é um seletivo e potente inibidor competitivo da HMG-CoA redutase, a enzima que limita a taxa de conversão da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A para mevalonato, um precursor do colesterol. Os triglicérides (TG) e o colesterol são incorporados no fígado à

apolipoproteína B (ApoB), e liberados no plasma como lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), para serem distribuídos nos tecidos periféricos. As partículas VLDL são ricas em triglicérides. A lipoproteína de baixa densidade (LDL), rica em colesterol, é formada a partir de VLDL e captada principalmente através do receptor de LDL de alta afinidade no fígado.

A rosuvastatina exerce seus efeitos modificadores sobre os lipídios de duas maneiras: ela aumenta o número de receptores LDL hepáticos na superfície celular, aumentando a captação e o catabolismo do LDL, e inibe a síntese hepática de VLDL, reduzindo, assim, o número total de partículas de VLDL e LDL.

A lipoproteína de alta densidade (HDL) que contém ApoA-I é envolvida, entre outros, no transporte do colesterol dos tecidos de volta para o fígado (transporte reverso de colesterol).

O envolvimento do LDL-C na aterogênese está bem documentado. Estudos epidemiológicos estabeleceram que LDL-C e TG altos e HDL-C e ApoA-I baixos foram associados a um maior risco de doença cardiovascular. Estudos de intervenção mostraram os benefícios da redução de LDL-C e TG ou do aumento do HDL-C sobre as taxas de mortalidade e de eventos cardiovasculares (CV). Dados mais recentes associaram os efeitos benéficos dos inibidores da HMG-CoA redutase à diminuição do não-HDL (por ex.: todo colesterol circulante que não está em HDL) e da ApoB ou à redução da razão ApoB/ApoA-I.

### Propriedades Farmacocinéticas

ROSUCOR<sup>®</sup> é administrado por via oral na forma ativa, com picos de níveis plasmáticos ocorrendo 5 horas após a administração. A absorção aumenta linearmente com a faixa de dose. A meia-vida é de 19 horas e não aumenta com a elevação da dose. A biodisponibilidade absoluta é de 20%. Há um acúmulo mínimo com dose única diária repetida.

A rosuvastatina sofre metabolismo de primeira passagem no fígado, que é o local primário da síntese de colesterol e da depuração de LDL-C.

Aproximadamente 90% da rosuvastatina ligam-se às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Mais de 90% da atividade inibitória para a HMG-CoA redutase circulante é atribuída ao princípio ativo.

A rosuvastatina sofre metabolismo limitado (aproximadamente 10%), principalmente para a forma N-desmetila, e 90% são eliminados como droga inalterada nas fezes, sendo o restante excretado na urina.

### Populações especiais

- **Idade e sexo:** não houve efeito clinicamente relevante associado à idade ou sexo na farmacocinética da rosuvastatina em adultos. A exposição em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia heterozigótica familiar aparenta ser similar ou menor que em adultos com dislipidemia.

- **Raça:** estudos farmacocinéticos mostram uma elevação de aproximadamente duas vezes na mediana da área sob a curva (ASC) em descendentes asiáticos comparados com caucasianos. Uma análise da farmacocinética da população não revelou diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética entre caucasianos, hispânicos e negros ou grupos de afro-caribenhos.

- **Insuficiência renal:** em um estudo realizado em indivíduos com graus variáveis de insuficiência renal, a doença renal de leve a moderada apresentou pouca influência nas concentrações plasmáticas da rosuvastatina. Entretanto, indivíduos com insuficiência grave (depuração de creatinina < 30 mL/min) apresentaram um aumento de 3 vezes na concentração plasmática em comparação com voluntários saudáveis.

- **Insuficiência hepática:** em um estudo realizado em indivíduos com graus variáveis de insuficiência hepática, não houve evidência de aumento da exposição à rosuvastatina, exceto em 2 indivíduos com doença hepática mais grave (graus 8 e 9 de Child-Pugh). Nestes indivíduos, a exposição sistêmica foi aumentada em no mínimo 2 vezes em comparação aos indivíduos com grau menor de Child-Pugh.

- **Polimorfismos genéticos:** a disponibilidade dos inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo a rosuvastatina, envolve OATP1B1 e as proteínas transportadoras BCRP. Em pacientes com polimorfismos genéticos em SLCO1B1 (OATP1B1) e/ou ABCG2 (BCRP) existe um risco de maior exposição à rosuvastatina. Polimorfismos individuais de SLCO1B1 c.521CC e ABCG2

c.421AA estão associados com uma exposição (ASC) à rosuvastatina aproximadamente 1,6 ou 2,4 vezes maior, respectivamente, em comparação com os genótipos SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC.

#### **Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos não revelam danos especiais em humanos, tendo como base estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade reprodutiva.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

ROSUCOR® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula.

ROSUCOR® é contraindicado para pacientes com doença hepática ativa.

ROSUCOR® é contraindicado durante a gravidez, na lactação, e em mulheres com potencial de engravidar que não estão usando métodos contraceptivos apropriados.

**Categoria de risco na gravidez: X.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Fígado**

Como outros inibidores da HMG-CoA redutase, ROSUCOR® deve ser usado com cautela em pacientes que consomem quantidades excessivas de álcool e/ou que tenham uma história de doença hepática.

É recomendado que os testes de enzimas hepáticas sejam realizados antes e por 12 semanas após o início da terapia e no caso de qualquer elevação da dose, e depois periodicamente (por exemplo, semestralmente).

##### **Sistema musculoesquelético**

Como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foram relatados efeitos musculoesqueléticos, como mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiólise em pacientes tratados com rosuvastatina. Assim como outros inibidores da HMG-CoA redutase, a frequência de rabdomiólise no uso pós-comercialização é maior com as doses mais altas administradas. Pacientes que desenvolverem quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de miopatia devem ter os seus níveis de creatinoquinase (CK) medidos. O tratamento com ROSUCOR® deve ser interrompido se os níveis de CK estiverem notadamente elevados (>10 vezes o limite superior de normalidade, LSN) ou se houver diagnóstico ou suspeita de miopatia.

Houve relatos muito raros de uma miopatia necrotizante imunomediada caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal persistente e elevação da creatinoquinase sérica durante o tratamento ou após a descontinuação de estatinas, incluindo a rosuvastatina. Testes neuromusculares e sorológicos adicionais podem ser necessários. Tratamento com agentes imunossupressores podem ser requeridos.

Estatinas podem, em casos raros, induzir ou agravar miastenia gravis ou miastenia ocular (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS), incluindo relatos de recorrência quando a mesma ou uma diferente estatina for administrada. Rosuvastatina deve ser usado com cautela em pacientes com essas condições e deve ser descontinuado se elas forem induzidas ou agravadas.

Nos estudos com rosuvastatina não houve evidência de aumento de efeitos musculoesqueléticos na administração concomitante com qualquer terapia. Entretanto, foi observado um aumento da incidência de miosite e miopatia em pacientes que estavam recebendo outros

inibidores da HMG-CoA redutase junto com ciclosporina, derivados do ácido fíbrico, incluindo genfibrozila, ácido nicotínico, antifúngicos do grupo azóis e antibióticos macrolídeos.

ROSUCOR® deve ser prescrito com precaução em pacientes com fatores de pré-disposição para miopatia, tais como, insuficiência renal, idade avançada e hipotireoidismo, ou situações em que pode ocorrer um aumento nos níveis plasmáticos (vide itens INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacodinâmicas).

O uso de ROSUCOR® deve ser temporariamente interrompido em qualquer paciente com uma condição aguda grave sugestiva de miopatia ou que predispõe ao desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rabdomiólise (por exemplo: sépsis; hipotensão; cirurgia de grande porte; trauma; alterações metabólicas, endócrinas e eletrolíticas graves; ou convulsões não-controladas).

### **Diabetes mellitus**

Assim como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foi observado em pacientes tratados com rosuvastatina um aumento dos níveis de HbA1c e de glicose sérica e, em alguns casos, estes aumentos podem exceder o limiar para o diagnóstico do diabetes, principalmente em pacientes com alto risco de desenvolvimento do *Diabetes mellitus*. (vide item REAÇÕES ADVERSAS).

### **Raça**

Estudos de farmacocinética mostraram um aumento na exposição em pacientes descendentes asiáticos comparados com pacientes caucasianos (vide itens POSOLOGIA E MODO DE USAR e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

### **Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade**

A avaliação do crescimento linear (altura), peso, índice de massa corpórea e características secundárias de maturidade sexual pelo estágio de Tanner em pacientes pediátricos que utilizam rosuvastatina, é limitada ao período de dois anos (vide item CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

Para informações referentes ao ajuste de dose para pacientes idosos, crianças, pacientes com insuficiência renal e/ou hepática, vide item POSOLOGIA E MODO DE USAR.

**Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** testes farmacológicos não revelaram evidências de efeito sedativo de rosuvastatina. A partir do perfil de segurança, não se espera que ROSUCOR® afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

### **Uso durante a gravidez e lactação**

A segurança da rosuvastatina durante a gravidez e a lactação não foi estabelecida. Mulheres com potencial de engravidar devem usar métodos contraceptivos apropriados (vide item CONTRAINDICAÇÕES).

Este medicamento contém lactose (50,20 mg/comprimido para 5 mg; 100,39 mg/comprimido de 10 mg; 200,78 mg/comprimido de 20mg), portanto deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância a lactose.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Efeito de medicamentos coadministrados sobre a rosuvastatina**

Dados *in vitro* e *in vivo* indicam que a rosuvastatina não tem interação clinicamente significativa com o citocromo P450 (como um substrato, inibidor ou indutor). A rosuvastatina é um substrato para determinadas proteínas transportadoras, incluindo o transportador hepático de captação OATP1B1 e o transportador de efluxo BCRP. A administração concomitante de ROSUCOR® com medicamentos que são inibidores destas proteínas transportadoras pode resultar em maior concentração plasmática de rosuvastatina e maior risco de miopatia (vide Tabela 4, e itens POSOLOGIA E MODO DE USAR e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

#### Interações que requerem ajuste da dose de rosuvastatina (vide também Tabela 4)

Quando é necessária a coadministração de ROSUCOR<sup>®</sup> com outros medicamentos que conhecidamente aumentam a exposição à rosuvastatina, a dose de ROSUCOR<sup>®</sup> deve ser ajustada. É recomendado que o médico consulte as informações relevantes dos medicamentos quando considerar administrar esses medicamentos concomitantemente com ROSUCOR<sup>®</sup>.

Se for observado que o medicamento aumenta a área sobre a curva (ASC) da rosuvastatina em aproximadamente 2 vezes ou mais, a dose inicial de ROSUCOR<sup>®</sup> não deve exceder 5 mg uma vez ao dia. A dose máxima diária de ROSUCOR<sup>®</sup> deve ser ajustada para que a exposição esperada à rosuvastatina não venha a exceder a dose diária de 40 mg de ROSUCOR<sup>®</sup> administrado sem medicamentos que possam interagir; por exemplo, uma dose de 5 mg de rosuvastatina com ciclosporina (aumento de 7,1 vezes na exposição), uma dose de 10 mg de rosuvastatina com ritonavir/atazanavir combinados (aumento de 3,1 vezes) e uma dose de 20 mg de rosuvastatina com genfibrozila (aumento de 1,9 vezes).

Se for observado que o medicamento aumenta a ASC da rosuvastatina em menos de duas vezes, a dose inicial não precisa ser diminuída, mas deve-se ter cuidado ao aumentar a dose de ROSUCOR<sup>®</sup> acima de 20 mg.

**Inibidores de protease:** A coadministração de rosuvastatina com certos inibidores de protease ou combinação de inibidores de protease pode aumentar a exposição à rosuvastatina (ASC) em até 7 vezes (vide Tabela 4). O ajuste da dose é necessário dependendo do nível de efeito na exposição à rosuvastatina (vide itens POSOLOGIA E MODO DE USAR e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

**Tabela 4. Efeito da coadministração de medicamentos sobre a exposição de rosuvastatina (ASC; em ordem decrescente de magnitude) em ensaios clínicos publicados.**

Aumento de 2 vezes ou maior que 2 vezes na ASC da rosuvastatina		
Esquema posológico da droga coadministrada	Esquema posológico de rosuvastatina	Alteração na ASC de rosuvastatina*
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg- 100 mg- 100 mg) + voxilaprevir (100 mg) uma vez ao dia por 15 dias	10 mg, dose única	7,39 vezes ↑
ciclosporina 75 mg, duas vezes ao dia a 200 mg duas vezes ao dia, 6 meses	10 mg uma vez ao dia, 10 dias	7,1 vezes ↑
darolutamida 600 mg duas vezes ao dia, 5 dias	5 mg, dose única	5,2 vezes ↑
regorafenibe 160 mg uma vez ao dia, 14 dias	5 mg, dose única	3,8 vezes ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez ao dia, 8 dias	10 mg, dose única	3,1 vezes ↑
roxadustate 200 mg dia sim, dia não	10 mg, dose única	2,9 vezes ↑
simeprevir 150 mg uma vez ao dia, 7 dias	10 mg, dose única	2,8 vezes ↑
velpatasvir 100 mg uma vez ao dia	10 mg, dose única	2,69 vezes ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg/dasabuvir 400 mg	5 mg, dose única	2,59 vezes ↑

duas vezes ao dia		
teriflunomida	Não disponível	2,51 vezes ↑
enasidenibe 100 mg uma vez ao dia, 28 dias	10 mg, dose única	2,4 vezes ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg uma vez ao dia	10 mg, dose única	2,26 vezes ↑
glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg uma vez ao dia por 7 dias	5mg uma vez ao dia	2,2 vezes ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg duas vezes ao dia, 17 dias	20 mg uma vez ao dia, 7 dias	2,1 vezes ↑
capmatinibe 400 mg duas vezes ao dia	10 mg, dose única	2,08 vezes ↑
clopidogrel 300 mg iniciais, seguidos por 75 mg em 24 horas	20 mg, dose única	2 vezes ↑
tafamidis 61 mg duas vezes ao dia nos Dias 1 e 2, seguido de uma vez ao dia nos Dias 3 a 9	10 mg, dose única	1,97 vezes ↑
fostamatinibe 100 mg duas vezes ao dia	20 mg, dose única	1,96 vezes ↑

**Tabela 4. Efeito da coadministração de medicamentos sobre a exposição de rosuvastatina (ASC; em ordem decrescente de magnitude) de ensaios clínicos publicados.**

febuxostate 120 mg uma vez ao dia	10 mg, dose única	1,9 vezes ↑
genfibrozila 600 mg duas vezes ao dia, 7 dias	80 mg, dose única	1,9 vezes ↑
<b>Aumento menor que 2 vezes na ASC da rosuvastatina</b>		
<b>Esquema posológico da droga coadministrada</b>	<b>Esquema posológico de rosuvastatina</b>	<b>Alteração na ASC de rosuvastatina*</b>
eltrombopag 75 mg uma vez ao dia, 5 dias	10 mg, dose única	1,6 vezes ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 7 dias	10 mg uma vez ao dia, 7 dias	1,5 vezes ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg duas vezes ao dia, 11 dias	10 mg, dose única	1,4 vezes ↑
dronedarona 400 mg, duas vezes ao dia	Não disponível	1,4 vezes ↑
itraconazol 200 mg uma vez ao dia, 5 dias	10 mg ou 80 mg, dose única	1,4 vezes ↑
ezetimiba 10 mg uma vez ao dia, 14 dias	10 mg, uma vez ao dia, 14 dias	1,2 vezes ↑
<b>Diminuição da ASC da rosuvastatina</b>		
<b>Esquema posológico da droga coadministrada</b>	<b>Esquema posológico de rosuvastatina</b>	<b>Alteração na ASC de rosuvastatina*</b>
eritromicina 500 mg quatro vezes ao dia,	80 mg, dose única	20% ↓

7 dias

baicalina 50 mg três vezes ao dia, 14 20 mg, dose única  
dias

47% ↓

---

\* Os dados apresentados como alteração em X vezes representam uma proporção simples entre a coadministração e a rosuvastatina isoladamente.

Os dados fornecidos em % de variação representam a % de diferença em relação à rosuvastatina isoladamente.

O aumento é indicado como "↑", e a diminuição como "↓".

ASC = área sob a curva

Os seguintes medicamentos/combinções não tiveram um efeito clinicamente significativo na relação ASC da rosuvastatina na coadministração:

- aleglitazar 0,3 mg, por 7 dias; fenofibrato 67 mg três vezes ao dia, por 7 dias; fluconazol 200 mg uma vez ao dia, por 11 dias; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg duas vezes ao dia, por 8 dias; cetoconazol 200 mg duas vezes ao dia, por 7 dias; rifampicina 450 mg uma vez ao dia, por 7 dias; silimarina 140 mg três vezes ao dia, por 5 dias.

### **Interação com outros medicamentos**

- **antiácidos:** a administração simultânea de rosuvastatina com uma suspensão de antiácido contendo hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio resultou em diminuição da concentração plasmática da rosuvastatina de aproximadamente 50%. Este efeito foi reduzido quando o antiácido foi administrado 2 horas após rosuvastatina. A relevância clínica desta interação não foi estudada.

- **ácido fusídico:** estudos de interação com rosuvastatina e ácido fusídico não foram conduzidos. Assim como com outras estatinas, eventos musculares relacionados incluindo rabdomiólise foram relatados na experiência pós-comercialização com a administração concomitante de rosuvastatina e ácido fusídico. Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados e a suspensão temporária do tratamento com rosuvastatina pode ser apropriada.

### **Efeito da rosuvastatina sobre medicamentos coadministrados**

- **varfarina:** a farmacocinética da varfarina não é significativamente afetada após a coadministração com rosuvastatina. Entretanto, como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, a coadministração de rosuvastatina e varfarina pode resultar em um aumento da razão internacional normalizada (INR) em comparação com a varfarina isoladamente. Em pacientes em tratamento com antagonistas da vitamina K, recomenda-se a monitorização da INR, tanto no início quanto no término do tratamento com ROSUCOR<sup>®</sup> ou após ajuste de dose.

- **fenofibratos / derivados do ácido fíbrico:** embora nenhuma interação farmacocinética entre rosuvastatina e fenofibrato tenha sido observada, uma interação farmacodinâmica pode ocorrer. A genfibrozila, o fenofibrato e outros ácidos fíbricos, incluindo o ácido nicotínico, podem aumentar o risco de miopatia quando administrados concomitantemente com inibidores da HMG-CoA redutase (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- **ciclosporina:** a coadministração de rosuvastatina com ciclosporina não resultou em alterações significativas na concentração plasmática da ciclosporina.

- **outros medicamentos:** não houve interações clinicamente significativas com contraceptivo oral, digoxina, ezetimiba ou fenofibrato.

Em estudos clínicos, rosuvastatina foi coadministrada com agentes anti-hipertensivos, agentes antidiabéticos e terapia de reposição hormonal. Esses estudos não demonstraram evidência de interações adversas clinicamente significativas.

Apesar de estudos clínicos terem demonstrado que rosuvastatina em monoterapia não reduz a concentração de cortisol plasmático basal ou prejudique a reserva adrenal, deve-se ter cautela se ROSUCOR® for administrado concomitantemente com fármacos que podem diminuir os níveis ou a atividade de hormônios esteroidais endógenos, tais como cetoconazol, espironolactona e cimetidina.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

ROSUCOR® 5 mg: Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

ROSUCOR® 10 mg e 20 mg: Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

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

ROSUCOR® 5 mg: comprimidos revestidos de cor branca, redondo, biconvexo, lisos em ambos os lados.

ROSUCOR® 10 mg: comprimido revestido de coloração rosa, redondo, biconvexo, sulcado de um lado e liso do outro.

ROSUCOR® 20 mg: comprimido revestido de coloração rosa, redondo, biconvexo, com arestas chanfradas e liso em ambos os lados.

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

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Modo de Usar**

ROSUCOR® deve ser administrado por via oral, a qualquer hora do dia, com ou sem a ingestão de alimentos.

**Os comprimidos de ROSUCOR® 10 mg podem ser partidos.**

**Os comprimidos de ROSUCOR® 5 mg e 20 mg não devem ser partidos ou mastigados.**

### **Posologia**

A faixa de dose usual é de 10 mg a 40 mg, por via oral, uma vez ao dia. A dose máxima diária é de 40 mg. A dose de ROSUCOR® deve ser individualizada de acordo com a meta da terapia e a resposta do paciente. A maioria dos pacientes é controlada na dose inicial. Entretanto, se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 2 a 4 semanas.

### **Adultos:**

- **Hipercolesterolemia primária (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), dislipidemia mista, hipertrigliceridemia isolada e tratamento da aterosclerose:** a dose inicial habitual é de 10 mg uma vez ao dia. Uma dose inicial de 5 mg está disponível para populações especiais de pacientes quando necessário. Para pacientes com hipercolesterolemia grave (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica) ou aqueles pacientes que

necessitam atingir metas agressivas de redução de LDL-C, pode-se considerar uma dose inicial de 20 mg.

- **Hipercolesterolemia familiar homozigótica:** recomenda-se uma dose inicial de 20 mg uma vez ao dia.

**Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade:**

Em crianças de 6 a 9 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica a dose usual é de 5 mg a 10 mg uma vez ao dia por via oral. A segurança e eficácia de doses maiores que 10 mg não foram estudadas nessa população.

Em crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica a dose usual é de 5 mg a 20 mg uma vez ao dia por via oral. A segurança e eficácia de doses maiores que 20 mg não foram estudadas nessa população.

A dose deve ser apropriadamente titulada para atingir o objetivo do tratamento.

**Populações especiais:**

- **Idosos:** utiliza-se a faixa de dose habitual.

- **Pacientes com insuficiência renal:** a faixa de dose habitual se aplica a pacientes com insuficiência renal de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave, a dose de rosuvastatina não deve exceder 10 mg uma vez ao dia (vide item PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

- **Pacientes com insuficiência hepática:** a faixa de dose habitual se aplica a pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Foi observado aumento da exposição sistêmica à rosuvastatina em pacientes com insuficiência hepática grave, portanto, o uso de doses superiores a 10 mg deve ser cuidadosamente considerado (vide item PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

- **Raça:** a dose inicial de 5 mg de rosuvastatina deve ser considerada para pacientes descendentes asiáticos. Tem sido observada uma concentração plasmática aumentada de rosuvastatina em descendentes asiáticos (vide itens PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O aumento da exposição sistêmica deve ser levado em consideração no tratamento de pacientes descendentes asiáticos cuja hipercolesterolemia não é adequadamente controlada com doses diárias de até 20 mg.

- **Polimorfismo genético:** genótipos de SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC e ABCG2 (BCRP) c.421AA têm mostrado serem associados com um aumento da exposição à rosuvastatina (ASC) em comparação com SLCO1B1 c.521TT e ABCG2 c.421CC. Para os pacientes com genótipo c.521CC ou c.421AA, recomenda-se uma dose máxima de 20 mg de rosuvastatina, uma vez ao dia (vide itens ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas).

- **Terapia concomitante:** a rosuvastatina é um substrato de várias proteínas transportadoras (por exemplo, OATP1B1 e BCRP). O risco de miopatia (incluindo rabdomiólise) é maior quando rosuvastatina é administrada concomitantemente com certos medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática da rosuvastatina devido às interações com essas proteínas transportadoras (por exemplo, ciclosporina e alguns inibidores de protease, incluindo combinações de ritonavir com atazanavir, lopinavir, e/ou tipranavir, vide itens ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). É recomendado que o médico consulte as informações relevantes dos medicamentos quando considerar administrar esses medicamentos concomitantemente com ROSUCOR®. Sempre que possível, medicamentos alternativos devem ser considerados e, se necessário, considerar a

interrupção temporária da terapia com ROSUCOR®. Em situações em que a coadministração destes medicamentos com ROSUCOR® é inevitável, o benefício e o risco do tratamento concomitante e ajustes da posologia de ROSUCOR® devem ser cuidadosamente considerados (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

**- Interações que requerem ajuste de dose**

Vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.

**Conduta em caso de esquecimento de dose**

Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de ROSUCOR®, não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose, no horário habitual. Nunca deve ser tomada uma dose dobrada para compensar uma dose perdida.

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

ROSUCOR® é geralmente bem tolerado. Os eventos adversos observados com rosuvastatina são geralmente leves e transitórios. Em estudos clínicos controlados, menos de 4% dos pacientes tratados com rosuvastatina foram retirados dos estudos devido a eventos adversos. Esta taxa de retirada foi comparável à relatada em pacientes recebendo placebo.

**Reação comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):** cefaleia, mialgia, astenia, constipação, vertigem, náusea e dor abdominal.

**Reação incomum ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ):** prurido, exantema e urticária.

**Reação rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ):** miopatia (incluindo miosite), reações de hipersensibilidade (incluindo angioedema), rabdomiólise e pancreatite.

Como ocorre com outros inibidores da HMG-CoA redutase, a incidência de reações adversas ao fármaco tende a aumentar com a elevação da dose.

**Efeitos musculoesqueléticos:** raros casos de rabdomiólise, os quais foram ocasionalmente associados com dano da função renal, foram relatados com rosuvastatina e com outras estatinas.

**Efeitos laboratoriais:** como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foi observado um aumento relacionado à dose das transaminases hepáticas e da CK em um pequeno número de pacientes em tratamento com rosuvastatina. Foi observado aumento da HbA1c em pacientes tratados com rosuvastatina. Foram observados testes de análise de urina anormais (teste de fita reagente positivo para proteinúria) em um pequeno número de pacientes tomando rosuvastatina e outros inibidores da HMG-CoA redutase. A proteína detectada foi principalmente de origem tubular. Na maioria dos casos, a proteinúria diminui ou desaparece espontaneamente com a continuação do tratamento e ela não é um indicativo de doença renal aguda ou progressiva.

**Outros efeitos:** em um estudo clínico controlado de longo prazo, rosuvastatina mostrou não ter efeitos nocivos ao cristalino.

Nos pacientes tratados com rosuvastatina, não houve danos na função adrenocortical.

O evento adverso faringite (rosuvastatina 9,0% vs placebo 7,6%) e outros eventos respiratórios como infecções das vias aéreas superiores (rosuvastatina 2,3% vs placebo 1,8%), rinite (rosuvastatina 2,2% vs placebo 2,1%) e sinusite (rosuvastatina 2,0% vs placebo 1,8%), foram relatados em estudos clínicos, independentemente da causalidade.

**Experiência pós-comercialização**

Em adição às relatadas acima, as seguintes reações adversas têm sido relatadas durante a comercialização de rosuvastatina:

**Distúrbios oculares**

Frequência desconhecida: miastenia ocular.

**Distúrbios hematológicos**

Frequência desconhecida: trombocitopenia.

**Distúrbios hepatobiliares**

Muito raras: icterícia e hepatite.

Rara: aumento das transaminases hepáticas.

**Distúrbios musculoesqueléticos**

Muito raras: artralgia.

Frequência desconhecida: miopatia necrotizante imunomediada.

Como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, a frequência relatada para rabdomiólise no uso pós-comercialização é maior com as doses mais altas administradas.

**Distúrbios do sistema nervoso**

Muito raras: perda de memória.

Frequência desconhecida: neuropatia periférica, miastenia gravis.

**Distúrbios psiquiátricos**

Frequência desconhecida: depressão e distúrbios do sono (incluindo insônia e pesadelos).

**Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas**

Frequência desconhecida: ginecomastia.

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo**

Frequência desconhecida: erupção cutânea à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), erupção liquenóide medicamentosa.

**Crianças e adolescentes de 6 – 17 anos de idade**

O perfil de segurança de rosuvastatina é semelhante em crianças ou adolescentes e adultos embora elevações de CK > 10 x LSN e sintomas musculares após exercício ou aumento da atividade física, que se resolveram mesmo com a continuação do tratamento, foram observados com maior frequência nos estudos clínicos com crianças e adolescentes. Entretanto, as mesmas precauções e advertências para os pacientes adultos são também aplicáveis para crianças e adolescentes (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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

**10. SUPERDOSE**

Não há um tratamento específico para a superdosagem. No caso de superdosagem, o paciente deve ser tratado sintomaticamente e devem ser instituídas medidas de suporte conforme a necessidade. É improvável que a hemodiálise possa exercer algum efeito benéfico na superdosagem por rosuvastatina.

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

**III- DIZERES LEGAIS**

MS - 1.0525.0043

Farmacêutica Responsável: Dra. Ana Carolina P. Forti - CRF-SP nº 47.244

Fabricado por:

**Torrent Pharmaceuticals Ltd.**  
Indrad - Índia

OU

Fabricado por:  
**Torrent Pharmaceuticals Ltd.**  
Baddi - Índia

OU

Fabricado por:  
**Torrent Pharmaceuticals Ltd.**  
Baddi - Índia

Embalado por:  
**Torrent Pharmaceuticals Ltd.**  
Indrad - Índia

Importado por:  
**Torrent do Brasil Ltda.**  
Av. Tamboré, 1180 - Módulos A3, A4, A5 e A6  
Barueri - SP  
CNPJ 33.078.528/0001-32

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 06/01/2023.**

**SAC: 0800.7708818**



BU-20

**Anexo B**

**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Versão atual	Versão atual	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Comprimidos revestidos 5 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30, 60 e 100 comprimidos.
							- Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Reações adversas	VPS	Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 e 100 comprimidos.
04/05/2022	2673454/22-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	18/01/2022	0229427/22-7	AFE - Alteração - medicamentos e insumos farmacêuticos - importadora- endereço matriz	10/02/2022	- Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 5 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30, 60 e 100 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 e 100 comprimidos.
07/01/2022	0099853/22-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Comprimidos revestidos 5 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30, 60 e 100 comprimidos.
							- Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS	Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 e 100 comprimidos.

30/08/2021	3420075/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/03/2019	0282631/19-3	Inclusão de nova concentração	14/06/2021	- Identificação do medicamento - O devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?.	VP	Comprimidos revestidos 5 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30, 60 e 100 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 e 100 comprimidos.
							- Identificação do medicamento - Advertências e precauções; - Cuidados de armazenamento do medicamento; - Posologia e modo de usar	VPS	
02/06/2021	2136016/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Reações adversas	VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30, 60 e 100 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 e 100 comprimidos.
06/03/2020	0687439/20-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Identificação do medicamento - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Interações medicamentosas	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30, 60 e 100 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 e 100 comprimidos.
26/09/2019	2268793/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Identificação do medicamento	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30, 60 e 100 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 e 100 comprimidos.
16/01/2019	0042044/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Identificação do medicamento	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos

									20 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos.	
05/11/2018	1057861/18-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificação do medicamento</li> <li>- Para que este medicamento é indicado?</li> <li>- Como devo usar este medicamento?</li> <li>- Indicações</li> <li>- Resultados de eficácia</li> <li>- Advertências e precauções</li> <li>- Posologia e modo de usar</li> <li>- Reações Adversas</li> </ul>	VP e VPS	<p>Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos.</p> <p>Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.</p>
10/08/2018	0793600/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/06/2018	0514385/18-3 0514402/18-7	Alteração na AFE/AE - Responsável técnico	27/06/2018	Dizeres legais	VP e VPS	<p>Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos.</p> <p>Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.</p>	
18/04/2018	0303635/18-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/03/2018	0160848/18-7 / 0160855/18-0	Alteração na AFE/AE - Responsável técnico	02/03/2018	Dizeres legais	VP e VPS	<p>Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos.</p> <p>Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.</p>	
10/05/2017	0851175/17-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificação do Medicamento</li> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>- Como devo usar este medicamento?</li> <li>- Interações Medicamentosas</li> </ul>	VP e VPS	<p>Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos.</p> <p>Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.</p>	

08/09/2016	2263763/16-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/06/2016	1994720/16-8/ 1995004/16-7	Alteração na AFE/AE - Responsável técnico	28/06/2016	Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.
01/03/2016	1314869/16-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/01/2016	1165273/16-0	AFE - Alteração endereço da Sede	01/02/2016	- Alteração do endereço da importadora de "Módulo A5" para "Módulos A4, A5 e A6"	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.
14/08/2015	0723899/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	I. Identificação do medicamento III. Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.
14/08/2015	0722975/15-5	Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	-	-	-	-	I. Identificação do medicamento III. Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.
23/02/2015	0163040/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Identificação do medicamento, O que devo saber antes de usar este medicamento, Como devo usar este medicamento, Interações medicamentos, Advertências e precauções, posologia e modo de usar	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.

19/08/2014	06794015/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Identificação do Medicamento e Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.
30/05/2014	0432055/14-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Identificação do medicamento	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10, 30 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.
14/03/2014	0186961/14-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10 e 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 comprimidos.
14/02/2014	0118118/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Resultado de eficácia Interações medicamentosas Reações adversas Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10 e 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 comprimidos.

21/08/2013	0695169/13-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Identificação do medicamento Cuidados e armazenamento do medicamento Características farmacológicas Como devo usar este medicamento Posologia	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10 e 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 comprimidos.
17/07/2013	577440/13-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário.	VP e VPS	Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens contendo 10 e 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 20 mg: embalagens contendo 30 comprimidos.