



COLEDUE
(ezetimiba)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Comprimido

10mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Coledue
ezetimiba

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**APRESENTAÇÕES**

Comprimido.
Embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos com 10mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:

ezetimiba.....10mg
excipientes q.s.p.1 comprimido
(lactose monoidratada, celulose microcristalina, povidona, laurilsulfato de sódio, croscarmellose sódica, amido, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hipercolesterolemia primária: Coledue, administrado em associação com um inibidor da enzima HMG-CoA redutase (estatina) ou isoladamente, é indicado como terapia adjuvante à dieta para a redução dos níveis elevados de colesterol total (C total), de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), da apolipoproteína B (apo B) e dos triglicérides (TG) e para aumentar o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes adultos e adolescentes (10 a 17 anos) com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar).

Coledue, administrado em combinação com o fenofibrato, é indicado como terapia adjuvante à dieta para redução de níveis elevados de colesterol total, LDL-C, Apo B, e não-HDL-C em pacientes adultos com hiperlipidemia mista.

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo): Coledue administrado em associação com uma estatina é indicado para a redução dos níveis elevados de colesterol total e do LDL-C em pacientes adultos com HFHo. Os pacientes também poderão receber tratamentos adjuvantes (ex.: aférese de LDL).

Sitosterolemia homozigótica (fitosterolemia): Coledue é indicado para a redução dos níveis elevados de sitosterol e campesterol em pacientes com sitosterolemia familiar homozigótica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hipercolesterolemia primária

Monoterapia: em dois estudos multicêntricos, duplos-cegos, controlados com placebo, com 12 semanas de duração e que envolveram 1.719 pacientes com hipercolesterolemia primária, ezetimiba 10mg reduziu de forma significativa os níveis de colesterol total, LDL-C, apo B e TG e aumentou os níveis de HDL-C em comparação com o placebo (Tabela 1). A redução do LDL-C foi uniforme em todas as idades, sexos, etnias e níveis basais de LDL-C. Além disso, ezetimiba não exerceu efeito sobre a concentração plasmática das vitaminas lipossolúveis A, D e E ou sobre o tempo de protrombina e não comprometeu a produção de hormônios esteroides adrenocorticais.

Tabela 1: resposta média de pacientes com hipercolesterolemia primária (alteração % média em relação ao período basal) a ezetimiba.

	Grupo de tratamento	N	C total	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C
Estudo 1	Placebo ezetimiba	205	+1	+1	-1	-1	-1
		622	-12	-18	-15	-7	+1
Estudo 2	Placebo ezetimiba	226	+1	+1	-1	+2	-2
		666	-12	-18	-16	-9	+1
Dados combinados (Estudos 1 e 2)	Placebo ezetimiba	431	0	+1	-2	0	-2
		1.288	-13	-18	-16	-8	+1

^a Alteração % mediana em relação ao período basal

Coadministração com uma estatina

A ezetimiba iniciada concomitantemente com uma estatina: em quatro estudos multicêntricos, duplos-cegos, controlados com placebo, com 12 semanas de duração e que envolveram 1.187 pacientes com hipercolesterolemia, ezetimiba 10mg foi administrada isoladamente ou com várias doses de atorvastatina, sinvastatina, pravastatina ou lovastatina. Em geral, o efeito aumentado sobre a redução de LDL-C foi independente da dose ou estatina específica utilizada. Além disso, a redução do LDL-C com ezetimiba coadministrada com a dose mais baixa testada (10mg) de qualquer uma das estatinas foi semelhante ou maior que a redução do LDL-C observada com a dose mais alta testada da estatina correspondente administrada isoladamente (Tabela 2).

Tabela 2: alteração % média em relação ao período basal na concentração plasmática do LDL-C calculado para ezetimiba administrada com estatinas.

	Estudo atorvastatina	Estudo sinvastatina	Estudo pravastatina	Estudo lovastatina
Placebo	+4	-1	-1	0
ezetimiba	-20	-19	-20	-19
estatina 10mg	-37	-27	-21	-20
ezetimiba + estatina 10mg	-53	-46	-34	-34
estatina 20mg	-42	-36	-23	-26
ezetimiba + estatina 20mg	-54	-46	-40	-41
estatina 40mg	-45	-38	-31	-30
ezetimiba + estatina 40mg	-56	-56	-42	-46
estatina 80mg	-54	-45	-	-
ezetimiba + estatina 80mg	-61	-58	-	-
Dados combinados: todas as doses de estatinas	-44	-36	-25	-25
Dados combinados: todas as doses de ezetimiba + estatina	-56	-51	-39	-40

Em uma análise combinada de ezetimiba + todas as doses de estatina, ezetimiba exerceu efeito benéfico sobre o colesterol total, a apo B, os TG e o HDL-C (Tabela 3).

Tabela 3: análise combinada da alteração % média em relação ao período basal no colesterol total, Apo B, TG e HDL-C.

	C total	Apo B	TG ^a	HDL-C
ezetimiba + atorvastatina	-41	-45	-33	+7
atorvastatina isoladamente	-32	-36	-24	+4
ezetimiba + sinvastatina	-37	-41	-29	+9
sinvastatina isoladamente	-26	-30	-20	+7
ezetimiba + pravastatina	-27	-30	-21	+8
pravastatina isoladamente	-17	-20	-14	+7
ezetimiba + lovastatina	-29	-33	-25	+9
lovastatina isoladamente	-18	-21	-12	+4

^a Alteração % mediana

A ezetimiba adicionada ao tratamento preexistente com estatina: em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, com 8 semanas de duração, 769 pacientes com hipercolesterolemia que já recebiam monoterapia com estatina e cujos níveis de LDL-C não atendiam às metas estabelecidas pelo National Cholesterol Education Program (NCEP) (meta de LDL-C de 100 a 160mg/dL, dependendo das características basais) foram distribuídos de modo randômico para receber ezetimiba 10mg ou placebo, além do tratamento já em andamento com estatina.

Entre os pacientes que recebiam estatina e cujos níveis basais de LDL-C não atendiam à meta (~82%), 72% e 19% dos pacientes distribuídos de modo randômico para ezetimiba e placebo, respectivamente, atingiram a meta no final do estudo.

A ezetimiba adicionada ao tratamento preexistente com estatina reduziu significativamente os níveis de colesterol total, LDL-C, apo B e TG e aumentou o nível de HDL-C em comparação com o placebo (Tabela 4). A redução de LDL-C foi uniforme entre todas as estatinas.

Tabela 4: resposta média de pacientes com hipercolesterolemia (alteração % média em relação ao período basal) à adição de ezetimiba ao tratamento preexistente com estatina ^a.

Tratamento (Dose Diária)	N	Col. total	LDL-C	Apo B	TG ^b	HDL-C
estatina em andamento + placebo	390	-2	-4 (-6mg/dL ^c)	-3	-3	+1
estatina em andamento + ezetimiba	379	-17	-25 (-36mg/dL ^c)	-19	-14	+3

^aPorcentagens de pacientes que recebiam cada estatina: 40% atorvastatina, 31% sinvastatina, 29% outras (pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, lovastatina)

^bAlteração % mediana em relação ao período basal

^cAlteração do LDL-C a partir do período basal (138mg/dL e 139mg/dL para estatina + ezetimiba e estatina + placebo, respectivamente).

A ezetimiba ou placebo adicionado ao tratamento com estatina reduziram a proteína C reativa em 10% ou 0% em relação ao período basal, respectivamente (valores medianos).

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, com 14 semanas de duração, 621 pacientes com hipercolesterolemia que recebiam 10mg/dia de atorvastatina e cujos níveis de LDL-C estavam acima de 130mg/dL foram distribuídos de modo randômico para receber 20mg de atorvastatina ou 10mg de ezetimiba adicionado ao tratamento com atorvastatina 10mg. A dose de atorvastatina poderia ser titulada até 80mg no grupo da atorvastatina e até 40mg no grupo da coadministração da ezetimiba mais atorvastatina, com base nos pacientes que não atingiram a meta de LDL-C (<100mg/dL). A média de LDL-C no período basal era de 187mg/dL e aproximadamente 60% dos pacientes apresentavam Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica (HFHe). Ao final do estudo, houve diferença significativa na obtenção da meta de LDL-C entre os pacientes que receberam a coadministração de ezetimiba (22%) e os que receberam monoterapia com atorvastatina (7%). Na 4ª semana houve diferença significativa nas reduções de LDL-C entre os pacientes que receberam a coadministração (24%; ezetimiba + atorvastatina 10mg) e os que receberam monoterapia (9%; atorvastatina 20mg). No subgrupo de pacientes com HFHe, foram obtidos resultados semelhantes em termos de obtenção da meta de LDL-C e de redução dos níveis de LDL-C.

Em um estudo delineado de forma semelhante que envolveu 100 pacientes com hipercolesterolemia que recebiam 20mg de sinvastatina e cujos níveis de LDL-C não atendiam à meta, a adição de ezetimiba 10mg associada à titulação das doses da sinvastatina em comparação com a titulação da sinvastatina isoladamente resultou em vantagens semelhantes às observadas no estudo da atorvastatina descrito acima. Por exemplo, foram obtidas diferenças significativas em relação à obtenção da meta de LDL-C (27% para ezetimiba + sinvastatina vs. 3% para sinvastatina isoladamente) e à redução de LDL-C (24% para ezetimiba + sinvastatina vs. 11% para sinvastatina isoladamente).

Coadministração com fenofibratos: em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego e controlado com placebo que incluiu pacientes com hiperlipidemia mista, 625 pacientes foram tratados por até 12 semanas e 576 por até 1 ano. Os pacientes foram distribuídos de forma randômica para receber placebo, ezetimiba apenas, 160mg de fenofibrato apenas ou ezetimiba e 160mg de fenofibrato.

A ezetimiba coadministrada com fenofibrato diminuiu significativamente os níveis de colesterol total, LDL-C, apo B e não-HDL-C em comparação com a administração de fenofibrato apenas. A redução percentual de TG e o aumento percentual de HDL-C para ezetimiba coadministrado com fenofibrato foram comparáveis aos da administração de fenofibrato apenas (Tabela 5).

Tabela 5: resposta de pacientes com hiperlipidemia mista (alteração % média^a em relação ao período basal^b sem tratamento em 12 semanas) a ezetimiba e ao fenofibrato iniciados concomitantemente.

Tratamento (Dose Diária)	N	C Total	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	Não-HDL-C
Placebo	63	0	0	-1	-9	+3	0

ezetimiba	185	-12	-13	-11	-11	+4	-15
fenofibrato 160mg	188	-11	-6	-15	-43	+19	-16
ezetimiba + fenofibrato 160mg	+183	-22	-20	-26	-44	+19	-30

^a Para triglicérides, alteração % mediana em relação ao período basal

^b Período basal sem nenhum medicamento hipolipemiante

As melhoras nos desfechos lipídicos após 1 ano de tratamento foram compatíveis com os dados de 12 semanas apresentados acima.

Estudos clínicos em pacientes pediátricos (6 a 17 anos)

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado, 138 pacientes [59 meninos (51 estágio de Tanner I e 6 estágio de Tanner II) e 79 meninas (52 estágio de Tanner I, 22 estágio de Tanner II e 1 estágio de Tanner III)], de 6 a 10 anos (idade média de 8,3 anos) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou não familiar foram randomizados para receber ezetimiba 10mg ou placebo por 12 semanas. A inclusão no estudo teve as seguintes exigências: 1) um nível de colesterol LDL no período basal >159 e <400mg/dL e 2) um histórico médico e uma apresentação clínica compatíveis com HeFH.

Na Semana 12, ezetimiba reduziu significativamente os níveis de colesterol total, colesterol LDL, Apo B, e colesterol não-HDL em comparação com o placebo. Os resultados para TG e colesterol HDL foram similares para os dois grupos de tratamento.

Tabela 6: resposta a ezetimiba para pacientes pediátricos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (alteração % média^a em relação ao período basal^b sem tratamento).

Tratamento (Dose diária)	N	Colesterol Total	Colesterol LDL	Apo B	Colesterol HDL	TG^a	Colesterol Não-HDL
Semana 12							
ezetimiba	85	-21	-28	-22	+2	-6	-26
Placebo	42	0	-1	-1	+1	+8	0

^a Para triglicérides, média geométrica % em relação ao período basal

^b Período basal – sem receber fármaco hipolipemiante

Estudos clínicos em pacientes pediátricos (10 a 17 anos)

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado, 142 meninos e 106 meninas pós-menarca, de 10 a 17 anos (idade média de 14,2 anos) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH) foram randomizados para receber ezetimiba coadministrado com sinvastatina ou sinvastatina apenas. A inclusão no estudo teve as seguintes exigências: 1) um nível de colesterol LDL no período basal entre 160 e 400mg/dL e 2) um histórico médico e uma apresentação clínica compatíveis com HeFH. Os pacientes receberam ezetimiba coadministrado com sinvastatina (10mg, 20mg ou 40mg) ou apenas sinvastatina (10mg, 20mg ou 40mg) por 6 semanas, ezetimiba coadministrado com sinvastatina 40mg ou apenas sinvastatina 40mg pelas 27 semanas seguintes, e ezetimiba em regime aberto coadministrado com sinvastatina (10mg, 20mg ou 40mg) pelas 20 semanas subsequentes.

Na semana 6, ezetimiba coadministrado com sinvastatina (todas as doses) reduziu os níveis de colesterol total, colesterol LDL, Apo B, e colesterol não-HDL significativamente mais que a sinvastatina apenas (todas as doses). Os resultados para TG e colesterol HDL foram similares para os dois grupos de tratamento (veja a tabela 7). Na semana 33, ezetimiba coadministrado com sinvastatina reduziu os níveis de colesterol total, colesterol LDL, Apo B, TG, e colesterol não-HDL significativamente mais do que a sinvastatina apenas. Os aumentos de colesterol HDL foram semelhantes para os dois grupos de tratamento. Além disso, na semana 33, significativamente mais pacientes que receberam ezetimiba e sinvastatina 40mg (63%) atingiram a meta ideal da American Academy of Pediatrics (AAP) (<110mg/dL) para colesterol LDL em comparação com os que receberam sinvastatina 40mg apenas (27%). Na semana 53, as alterações percentuais médias em relação ao período basal para ezetimiba coadministrado com sinvastatina (todas as doses) foram: -39% (colesterol total); -49% (colesterol LDL); -23% (Apo B); +3% (colesterol HDL); -17% (TG); e -46% (colesterol não-HDL).

Tabela 7: resposta a ezetimiba coadministrado com sinvastatina em pacientes adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (alteração % média^a em relação ao período basal^b sem tratamento).

Tratamento (dose diária)	N	Colesterol Total	Colesterol LDL	Apo B	Colesterol HDL	TG ^a	Colesterol não-HDL
Semana 06							
Dados agrupados ezetimiba + todas as doses de sinvastatina	126	-38	-49	-39	+7	-17	-47
Todas as doses de sinvastatina	120	-26	-34	-27	+6	-12	-33
ezetimiba + sinvastatina por dose	43	-37	-47	-37	+4	-18	-44
ezetimiba + sinvastatina 10mg	40	-37	-50	-39	+10	-17	-47
ezetimiba + sinvastatina 20mg	43	-40	-52	-41	+6	-13	-49
Sinvastatina por dose							
10mg	39	-23	-30	-23	+3	-4	-28
20mg	39	-26	-34	-27	+10	-12	-33
40mg	42	-30	-39	-29	+7	-20	-37
Semana 33							
ezetimiba + sinvastatina 40mg	126	-42	-54	-43	+5	-20	-51
sinvastatina 40mg	120	-29	-38	-28	+4	-13	-36

^a Para triglicérides, alteração % mediana em relação ao período basal

^b Período basal – sem receber fármaco hipolipemiante

A segurança e a eficácia de ezetimiba coadministrado com doses de sinvastatina acima de 40mg/dia não foram estudadas em crianças. A ezetimiba não foi estudada em pacientes menores do que 6 anos. A eficácia a longo prazo da terapia com ezetimiba na infância para reduzir a morbidade e a mortalidade na idade adulta não foi estudada.

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

Foi conduzido um estudo para avaliar a eficácia da ezetimiba no tratamento da HFHo. Nesse estudo duplo-cego, randômico, de 12 semanas de duração, foram admitidos 50 pacientes com diagnóstico clínico e/ou genotípico de HFHo, submetidos ou não à aférese concomitante de LDL, que já recebiam atorvastatina ou sinvastatina (40mg). Os pacientes foram distribuídos de modo randômico para um de três grupos de tratamento: atorvastatina ou sinvastatina (80mg), ezetimiba 10mg administrada com atorvastatina ou sinvastatina (40mg) ou ezetimiba 10mg administrada com atorvastatina ou sinvastatina (80mg). Os resultados são apresentados na tabela 8. A coadministração de ezetimiba e atorvastatina (40mg ou 80mg) ou sinvastatina (40mg ou 80mg) reduziu significativamente o LDL-C em comparação com a titulação da dose da sinvastatina ou da atorvastatina em monoterapia (de 40mg para 80mg).

Tabela 8: resposta média de pacientes com HFHo (alteração % média em relação ao período basal) a ezetimiba.

Tratamento (Dose diária)	N	LDL-C
atorvastatina (80mg) ou sinvastatina (80mg)	17	-7
ezetimiba + atorvastatina (40mg, 80mg) ou sinvastatina (40mg, 80mg)	33	-21

80mg)		
Análise de subgrupo: ezetimiba + atorvastatina (80mg) ou sinvastatina (80mg)	17	-27

Sitosterolemia homozigótica (fitosterolemia)

Foi conduzido um estudo para avaliar a eficácia de ezetimiba no tratamento de sitosterolemia homozigótica. Neste estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, com 8 semanas de duração, 37 pacientes com sitosterolemia homozigótica foram distribuídos de modo randômico para ezetimiba 10mg (n= 30) ou placebo (n= 7). A ezetimiba reduziu de forma significativa os dois principais fitosteróis – o sitosterol e o campesterol – em 21% e 24% em relação ao período basal, respectivamente. Em contrapartida, os pacientes que receberam placebo apresentaram aumento do nível de sitosterol e de campesterol de 4% e 3% em relação ao período basal, respectivamente. Quanto aos pacientes que receberam ezetimiba, a redução dos níveis de fitosteróis foi progressiva ao longo do estudo.

A redução dos níveis de sitosterol e de campesterol foi consistente entre os pacientes que receberam ezetimiba concomitantemente com sequestrantes de ácidos biliares (n= 8) e os pacientes que não receberam esses agentes (n= 21).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação: Coledue pertence a uma nova classe de compostos hipolipemiantes que inibem de forma seletiva a absorção intestinal de colesterol e de fitosteróis relacionados.

Coledue é ativo e potente por via oral e apresenta mecanismo de ação exclusivo, que difere de outras classes de compostos redutores do colesterol (ex.: estatinas, sequestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados do ácido fibríco e fitosteróis). A meta molecular da ezetimiba é o transportador de esterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsável pela captação intestinal de colesterol e de fitosteróis.

A ezetimiba localiza-se na borda em escova dos enterócitos do intestino delgado, onde inibe a absorção do colesterol, promovendo redução do aporte de colesterol do intestino para o fígado. Isto leva à redução do estoque de colesterol hepático e ao aumento da depuração do colesterol sanguíneo. A ezetimiba não aumenta a excreção de ácido biliar (como os sequestrantes de ácidos biliares) e não inibe a síntese hepática de colesterol (como as estatinas).

Em um estudo clínico com duração de 2 semanas que envolveu 18 pacientes hipercolesterolêmicos, ezetimiba inibiu a absorção intestinal de colesterol em 54% em comparação ao placebo; ao inibir a absorção do colesterol intestinal, a ezetimiba reduz o aporte de colesterol para o fígado. As estatinas reduzem a síntese hepática de colesterol. Juntos, esses mecanismos distintos promovem redução complementar do colesterol. Administrado com uma estatina, Coledue reduz o colesterol total (C total), o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), a apolipoproteína B (apo B) e os triglicérides (TG) e aumenta o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia mais do que cada tratamento isoladamente. A administração de Coledue com fenofibrato é eficaz na melhora dos níveis séricos de colesterol total, LDL-C, apo B, TG, HDL-C e não-HDL-C em pacientes com hiperlipidemia mista.

Estudos clínicos demonstram que níveis elevados de colesterol total, LDL-C e apo B – o principal constituinte proteico da LDL – promovem a aterosclerose humana. Além disso, níveis reduzidos de HDL-C estão associados ao desenvolvimento de aterosclerose. Estudos epidemiológicos estabeleceram que a morbidade e a mortalidade cardiovasculares variam diretamente conforme o nível de colesterol total e de LDL-C e inversamente conforme o nível de HDL-C. A exemplo da LDL, lipoproteínas ricas em TG e enriquecidas com colesterol, incluindo as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e as Lipoproteínas de Densidade Intermediária (IDL) e remanescentes também podem causar aterosclerose.

Inúmeros estudos pré-clínicos foram realizados para determinar a seletividade da ezetimiba na inibição da absorção do colesterol. A ezetimiba inibiu a absorção do [¹⁴C]-colesterol sem exercer efeito sobre a absorção de TG, ácidos graxos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol ou vitaminas lipossolúveis A e D.

Farmacocinética

Absorção: após administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e extensivamente conjugada a um glicuronídeo fenólico farmacologicamente ativo (glicuronídeo da ezetimiba), cuja concentração plasmática máxima (C_{máx}) média ocorre em 1 a 2 horas; já para a ezetimiba, essa concentração é atingida em 4 a 12 horas. A biodisponibilidade absoluta da ezetimiba não pode ser determinada, já que o composto é praticamente insolúvel em meios aquosos próprios para injeção.

A administração concomitante de alimentos (com altos teores de gorduras ou sem gordura) não exerceu efeito sobre a biodisponibilidade oral da ezetimiba presente nos comprimidos de 10mg de Coledue. Coledue pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição: a ezetimiba e o glicuronídeo da ezetimiba estão 99,7% e 88% a 92% ligados às proteínas plasmáticas de seres humanos, respectivamente.

Metabolismo: a ezetimiba é metabolizada principalmente no intestino delgado e no fígado, por meio da conjugação do glicuronídeo (uma reação de fase II) e da excreção biliar subsequente. Observou-se metabolismo oxidativo mínimo (uma reação de fase I) em todas as espécies avaliadas. A ezetimiba e o glicuronídeo da ezetimiba são os principais derivados do fármaco detectados no plasma, constituindo aproximadamente 10% a 20% e 80% a 90% do total, respectivamente. Tanto a ezetimiba quanto o glicuronídeo da ezetimiba são eliminados lentamente do plasma, com evidência de recirculação entero-hepática significativa. A meia-vida da ezetimiba e do glicuronídeo da ezetimiba é de aproximadamente 22 horas.

Eliminação: após administração oral de [¹⁴C]-ezetimiba 20mg a seres humanos, a ezetimiba total respondeu por cerca de 93% da radioatividade plasmática total. Aproximadamente 78% e 11% da carga radioativa administrada foi recuperada nas fezes e na urina, respectivamente, ao longo de um período de coleta de 10 dias. Após 48 horas, os níveis plasmáticos de radioatividade eram indetectáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente desta medicação.

Quando Coledue for administrado com uma estatina ou com fenofibrato, deve-se consultar a bula desse medicamento em particular.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Enzimas hepáticas: em estudos controlados para avaliar a coadministração de Coledue e uma estatina, foram observadas elevações consecutivas das transaminases (≥ 3 vezes o Limite Superior da Normalidade [LSN]). Quando Coledue for coadministrado com uma estatina, deverão ser realizados testes de função hepática no início do tratamento e de acordo com as recomendações para a estatina (veja o item 9. Reações adversas).

Musculoesquelético: em estudos clínicos, não foi verificado excesso de miopatia ou rabdomiólise associados a ezetimiba em comparação com o braço controle (placebo ou estatina isoladamente). Entretanto, miopatia e rabdomiólise são reações adversas conhecidas das estatinas e de outros fármacos redutores de lípidos. Em estudos clínicos, a incidência de CPK >10 vezes o LSN foi de 0,2% para ezetimiba versus 0,1% para o placebo, e de 0,1% para ezetimiba coadministrada com uma estatina versus 0,4% para as estatinas isoladamente.

Na experiência pós-comercialização com a ezetimiba, foram relatados casos de miopatia e rabdomiólise, independentemente da causalidade. A maioria dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise recebiam uma estatina antes de iniciar o tratamento com a ezetimiba.

No entanto, a rabdomiólise foi relatada muito raramente com a monoterapia com a ezetimiba ou com a adição da ezetimiba a agentes conhecidamente associados a risco aumentado de rabdomiólise. Todos os pacientes que iniciam tratamento com a ezetimiba devem ser alertados sobre o risco de miopatia e instruídos a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada.

A ezetimiba e qualquer estatina que o paciente esteja tomando concomitantemente devem ser imediatamente descontinuadas se houver suspeita de ou for comprovada a miopatia. A presença desses sintomas e um nível de creatina fosfoquinase (CPK) >10 vezes o LSN indica miopatia.

Insuficiência hepática: uma vez que os efeitos da maior exposição à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave são desconhecidos, ezetimiba não é recomendada para esses pacientes.

Após uma dose única de 10mg de ezetimiba, a média da área sob a curva (AUC) para ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,7 vez em pacientes com insuficiência hepática leve (escore Child-Pugh de 5 ou 6), em comparação com indivíduos saudáveis. Em um estudo de doses múltiplas de 14 dias de duração (10mg/dia) em pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9), a AUC média para ezetimiba total aumentou aproximadamente 4 vezes no 1º e no 14º dia em comparação com indivíduos saudáveis. Não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve. Em razão dos efeitos desconhecidos da exposição aumentada à ezetimiba em pacientes Coledue – Comprimido – Bula para o profissional de saúde

com insuficiência hepática moderada ou grave (escore de Child-Pugh >9), a ezetimiba não é recomendada para esses pacientes.

fibratos: a coadministração da ezetimiba com fibratos - exceto o fenofibrato - não foi estudada. Portanto, a coadministração de ezetimiba e fibratos (exceto o fenofibrato) não é recomendada (veja o item 6. Interações medicamentosas).

fenofibrato: se houver suspeita de colelitíase em um paciente que recebe ezetimiba e fenofibrato, são indicados estudos da vesícula biliar e um tratamento hipolipemiante alternativo deve ser considerado (veja o item 9. Reações adversas e a bula do produto de fenofibrato).

ciclosporina: deve-se ter cautela ao prescrever ezetimiba para pacientes que utilizam ciclosporina; a concentração de ciclosporina deve ser monitorada nesses pacientes (veja o item 6. Interações medicamentosas).

Anticoagulantes: se a ezetimiba for acrescentada ao tratamento com varfarina, outro anticoagulante cumarínico ou fluindiona, a Razão Normalizada Internacional (International Normalized Ratio - INR) deve ser adequadamente monitorada (veja o item 6. Interações medicamentosas).

Gravidez e lactação: categoria de risco de gravidez C.

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

Não há dados clínicos disponíveis sobre a exposição durante a gravidez. Estudos em animais sobre a administração isolada de ezetimiba não indicam efeitos nocivos, diretos ou indiretos, no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal, entretanto deve-se ter cautela ao prescrever o medicamento a gestantes.

Quando se administrou ezetimiba com lovastatina, sinvastatina, pravastatina ou atorvastatina, não foram observados efeitos teratogênicos em estudos de desenvolvimento embrionário/fetal conduzidos em ratas prenhas. Em coelhas prenhas, observou-se incidência baixa de malformações esqueléticas.

Quando a ezetimiba for administrada com uma estatina, a bula dessa estatina em particular deverá ser consultada.

Estudos conduzidos em ratas demonstraram que a ezetimiba é excretada no leite. Não se sabe se a ezetimiba é excretada no leite de seres humanos, portanto a ezetimiba não deverá ser administrada a nutrízes a não ser que o potencial benefício justifique o provável risco para o lactente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de ezetimiba em pacientes com 6 a 10 anos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou não-familiar foram avaliadas em um estudo clínico controlado de 12 semanas. Crianças tratadas com ezetimiba apresentaram um perfil de eventos adversos similar ao de pacientes adultos tratados com ezetimiba. Neste estudo, não houve, em geral, efeito detectável no crescimento ou maturação sexual de meninos ou meninas. Entretanto, o efeito da ezetimiba no crescimento ou maturação sexual, em um tratamento maior que 12 semanas não foi estudado (veja os itens 8. Posologia e modo de usar; 9. Reações adversas e 2. Resultados de eficácia, Estudos clínicos em pacientes pediátricos (6 a 17 anos)).

A segurança e a eficácia de ezetimiba coadministrado com sinvastatina em pacientes com 10 a 17 anos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram avaliadas em um estudo clínico controlado em adolescentes do sexo masculino e do sexo feminino, que estavam há pelo menos um ano na pós-menarca. Pacientes adolescentes tratados com ezetimiba e até 40mg/dia de sinvastatina apresentaram um perfil de eventos adversos similar ao de pacientes adultos tratados com ezetimiba e sinvastatina. Neste estudo controlado, não houve nenhum efeito detectável sobre o crescimento ou maturação sexual em adolescentes de ambos os sexos, ou qualquer efeito sobre a duração do ciclo menstrual em meninas (veja

os itens 8. Posologia e modo de usar; 9. Reações adversas e 2. Estudos clínicos, Estudos clínicos em pacientes pediátricos (6 a 17 anos)).

Crianças: a absorção e o metabolismo da ezetimiba são semelhantes entre crianças, adolescentes (10 a 18 anos) e adultos. Com base na ezetimiba total, não existem diferenças farmacocinéticas entre adolescentes e adultos. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica <6 anos. A experiência clínica em pacientes pediátricos e adolescentes (idade entre 9 e 17 anos) limitou-se a pacientes com HFHo ou sitosterolemia.

Idosos: a concentração plasmática da ezetimiba total é, aproximadamente, 2 vezes mais elevada nos indivíduos idosos (≥ 65 anos) em relação aos jovens (18 a 45 anos). A redução de LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis em indivíduos idosos e jovens que recebem ezetimiba. Não é necessário, portanto, ajuste posológico para pacientes idosos.

Insuficiência renal: após uma dose única de 10mg de ezetimiba em pacientes com doença renal grave ($n = 8$; CrCl médio $\leq 30\text{mL/min/1,73m}^2$), a AUC média para ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vez, em comparação com indivíduos saudáveis ($n = 9$). Esse resultado não é considerado clinicamente significativo. Não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal. Um outro paciente desse estudo (pós-transplante renal e sob administração de múltiplos medicamentos, incluindo ciclosporina) teve exposição 12 vezes maior à ezetimiba total.

Sexo: a concentração plasmática da ezetimiba é pouco maior (<20%) em mulheres do que em homens. A redução do LDL-C e do perfil de segurança é comparável entre homens e mulheres tratados com a ezetimiba. Portanto, não é necessário nenhum ajuste de dose com base no sexo.

Raça: com base em uma metanálise de estudos farmacocinéticos, não houve diferenças farmacocinéticas entre negros e caucasianos.

Dirigir ou operar máquinas: não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Contudo, certas reações adversas que foram relatadas com a ezetimiba podem afetar a capacidade de alguns pacientes para dirigir ou operar máquinas. As respostas individuais a ezetimiba podem variar. (Veja item 9. Reações adversas).

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em estudos pré-clínicos, demonstrou-se que a ezetimiba não induz enzimas de metabolização do citocromo P-450. Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente relevantes entre a ezetimiba e os medicamentos reconhecidamente metabolizados pelos citocromos P-450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4 ou N-acetiltransferase.

A ezetimiba não exerceu efeito sobre a farmacocinética dos seguintes compostos: dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticoncepcionais orais (etinilestradiol e levonorgestrel), glipizida, tolbutamida ou midazolam durante a coadministração. A cimetidina, coadministrada com a ezetimiba, não exerceu efeito sobre a biodisponibilidade da ezetimiba.

Antiácidos: a administração concomitante de antiácidos reduziu a taxa de absorção da ezetimiba, embora não tenha exercido efeito sobre a biodisponibilidade. Essa redução da taxa de absorção não é considerada clinicamente relevante.

colestiramina: a administração concomitante de colestiramina reduziu a AUC média da ezetimiba total (ezetimiba + glicuronídeo de ezetimiba) em aproximadamente 55%. A redução adicional do LDL-C pelo acréscimo da ezetimiba à colestiramina pode ser minimizada por essa interação.

ciclosporina: em um estudo que envolveu oito pacientes submetidos a transplante renal, com clearance de creatinina $>50\text{mL/min}$ e que estavam recebendo dose estável de ciclosporina, uma única dose de 10mg de ezetimiba resultou em aumento de 3,4 vezes (variação de 2,3 a 7,9 vezes) da AUC média da ezetimiba

Coledue – Comprimido – Bula para o profissional de saúde

total em comparação com uma população de controle sadia de outro estudo (n= 17). Em um estudo diferente, um paciente submetido a transplante renal com insuficiência renal grave (clearance de creatinina de 13,2 mL/min/1,73m²) que estava recebendo diversos medicamentos, inclusive ciclosporina, apresentou exposição 12 vezes maior à ezetimiba total em comparação com os controles de comparação. Em um estudo cruzado de dois períodos, a administração diária de 20mg de ezetimiba durante 8 dias com uma única dose de 100mg de ciclosporina no 7º dia a 20 indivíduos saudáveis resultou em aumento de 15%, em média, na AUC da ciclosporina (variação de 10% de redução a 51% de aumento) em comparação a uma dose única de 100mg de ciclosporina isoladamente (veja o item 5. Advertências e precauções).

fibratos: a segurança e a eficácia da ezetimiba coadministrada com fenofibrato foram avaliadas em um estudo clínico (veja item 9. Reações adversas e 2. Resultados de eficácia, coadministração com fenofibrato); a coadministração da ezetimiba com outros fibratos não foi estudada. Os fibratos podem aumentar a excreção biliar de colesterol, levando à colelitíase. Em um estudo pré-clínico conduzido em cães, a ezetimiba aumentou as concentrações de colesterol na vesícula biliar. Embora a importância desse achado pré-clínico seja desconhecida no caso do uso em humanos, a coadministração de Coledue com fibratos (exceto fenofibrato) não é recomendada até que o uso em pacientes seja estudado.

fenofibratos: em um estudo farmacocinético, a administração concomitante do fenofibrato aumentou a concentração total da ezetimiba em aproximadamente 1,5 vez. Esse aumento não é considerado clinicamente significativo.

genfibrozila: em um estudo farmacocinético, a administração concomitante de genfibrozila aumentou a concentração total de ezetimiba em aproximadamente 1,7 vez. Esse aumento não é considerado clinicamente significativo. Não há dados clínicos disponíveis.

Estatinas: não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente importantes quando a ezetimiba foi coadministrada com atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina ou rosuvastatina.

Anticoagulantes: a administração concomitante de ezetimiba (10mg em dose única diária) não apresentou efeito significativo sobre a biodisponibilidade da varfarina e sobre o tempo de protrombina em um estudo que incluiu doze adultos saudáveis do sexo masculino. Houve relatos pós-comercialização de Razão Normalizada Internacional (INR) aumentada em pacientes para os quais Coledue foi adicionado à varfarina ou à fluindiona. A maioria desses pacientes também estava recebendo outros medicamentos (veja o item 5. Advertências e precauções).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 36 meses.

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.

Coledue apresenta-se como comprimido branco a praticamente branco, circular, biconvexo, liso nas duas faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O paciente deve estar sob dieta redutora de lipídes adequada e deve continuá-la durante o tratamento com Coledue.

A dose recomendada de Coledue é de 10mg uma vez ao dia, isoladamente ou em associação com uma estatina ou com o fenofibrato.

Coledue pode ser administrado em qualquer horário do dia, independentemente do horário de ingestão de alimentos.

Uso em idosos: não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (veja item 5. Advertências e precauções, Idosos).

Uso pediátrico:

Crianças e adolescentes acima de 6 anos

Não é necessário ajuste posológico (veja o item 5. Advertências e precauções, Uso pediátrico).

Uso em crianças:

Crianças com menos de 6 anos

O tratamento com ezetimiba não é recomendado para crianças com menos de 6 anos.

Uso na insuficiência hepática: não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5 a 6). O tratamento com a ezetimiba não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9) ou grave (escore de Child-Pugh >9) (veja o item 5. Advertências e precauções, insuficiência hepática).

Uso na insuficiência renal: não é necessário ajuste posológico para pacientes com disfunção renal (veja item 5. Advertências e precauções, Insuficiência Renal).

Coadministração com sequestrantes de ácidos biliares: Coledue deve ser administrado no mínimo duas horas antes ou no mínimo quatro horas depois da administração de sequestrantes de ácidos biliares.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos com até 112 semanas de duração, nos quais a ezetimiba 10mg/dia foi administrada isoladamente (n = 2.396), com uma estatina (n = 11.308) ou com fenofibrato (n = 185), demonstraram que ezetimiba foi bem tolerada de modo geral, as reações adversas foram usualmente leves e temporárias, a incidência global das reações adversas relatadas com o uso da ezetimiba foi semelhante àquela relatada com o placebo e a taxa de descontinuação por reações adversas foi comparável entre ezetimiba e o placebo.

A seguir, as reações adversas comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou incomuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) relacionadas à medicação, relatadas por pacientes que utilizavam ezetimiba isoladamente (n = 2.396) e com incidência maior que o placebo (n = 1.159), ou em pacientes que utilizavam a ezetimiba com uma estatina (n = 11.308) e com incidência maior que a estatina isolada (n = 9.361).

Coledue administrado isoladamente:

Investigações:

Incomuns: aumento de ALT e/ou AST; aumento de CPK no sangue; aumento de gama-glutamilttransferase; teste anormal de função hepática.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:

Incomuns: tosse.

Distúrbios gastrintestinais:

Comuns: dor abdominal; diarreia; flatulência.

Incomuns: dispepsia; doença do refluxo gastroesofágico; náusea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:

Incomuns: artralgia; espasmos musculares; dor no pescoço.

Distúrbios metabólicos e nutricionais:

Incomuns: diminuição do apetite.

Distúrbios vasculares:

Incomuns: fogacho; hipertensão.

Distúrbios gerais e condições no local de aplicação:

Comuns: fadiga.

Incomuns: dor torácica; dor.

Coledue coadministrado com uma estatina:

Investigações:

Comuns: aumento de ALT e/ou AST.

Distúrbios do sistema nervoso:

Coledue – Comprimido – Bula para o profissional de saúde

Comuns: cefaleia.

Incomuns: parestesia.

Distúrbios gastrintestinais:

Incomuns: boca seca; gastrite.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:

Incomuns: prurido; erupção cutânea; urticária.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:

Comuns: mialgia.

Incomuns: lombalgia; fraqueza muscular; dor nas extremidades.

Distúrbios gerais e condições no local de aplicação:

Incomuns: astenia; edema periférico.

Coledue coadministrado com fenofibrato:

Distúrbios gastrintestinais:

Comuns: dor abdominal.

Em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo e que incluiu pacientes com hiperlipidemia mista, 625 pacientes foram tratados por até 12 semanas e 576 por até 1 ano. Esse estudo não foi delineado para comparar grupos de tratamento quanto a eventos infrequentes. As taxas de incidência (IC 95%) para elevações clinicamente importantes ($>3 \times$ LSN, consecutivas) das transaminases séricas foram de 4,5% (1,9, 8,8) e 2,7% (1,2, 5,4) para monoterapia com fenofibrato e ezetimiba coadministrada com fenofibrato, respectivamente, ajustado para exposição ao tratamento. As taxas de incidência correspondentes para colecistectomia foram de 0,6% (0,0, 3,1) e 1,7% (0,6, 4,0) para monoterapia com fenofibrato e ezetimiba coadministrada com fenofibrato, respectivamente (veja o item “5. Advertências e precauções”). Não ocorreram elevações de CPK >10 vezes o LSN em nenhum dos grupos de tratamento desse estudo.

Pacientes pediátricos (6 a 17 anos)

Em um estudo envolvendo pacientes pediátricos (6 a 10 anos) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou não-familiar ($n = 138$), o perfil de segurança e tolerabilidade do grupo tratado com ezetimiba foi similar ao de pacientes adultos tratados com ezetimiba (veja os itens 5. Advertências e precauções e 2. Resultados de eficácia, Estudos clínicos em pacientes pediátricos (6 a 17 anos)).

Em um estudo envolvendo pacientes adolescentes (10 a 17 anos) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ($n = 248$), o perfil de segurança e tolerabilidade do grupo de ezetimiba coadministrado com sinvastatina foi similar ao de pacientes adultos coadministrados com ezetimiba e sinvastatina (veja os itens 5. Advertências e precauções e 2. Resultados de eficácia, Estudos clínicos em pacientes pediátricos (6 a 17 anos)).

Valores laboratoriais

Em estudos clínicos controlados nos quais utilizou-se monoterapia, a incidência de aumento clinicamente importante das transaminases séricas (ALT e/ou AST $\geq 3 \times$ LSN, consecutivas) foi semelhante entre a ezetimiba (0,5%) e placebo (0,3%). Em estudos nos quais utilizou-se coadministração, a incidência foi de 1,3% para pacientes que receberam ezetimiba em combinação com uma estatina e de 0,4% para pacientes que receberam estatina isoladamente. Esses aumentos em geral foram assintomáticos, não associados à colestase e retornaram aos valores do período basal após a descontinuação do tratamento ou mediante tratamento contínuo (veja item 5. Advertências e precauções).

Aumentos clinicamente importantes de CPK ($\geq 10 \times$ LSN) em pacientes que receberam a ezetimiba isoladamente ou coadministrados com uma estatina foram semelhantes aos observados com o placebo ou com uma estatina administrada isoladamente, respectivamente.

Experiência pós-comercialização

Após a comercialização foram relatadas as seguintes reações adversas, independentemente da determinação de causalidade:

Distúrbios do sangue e sistema linfático: trombocitopenia.

Distúrbios do sistema nervoso: tontura; parestesia.

Distúrbios gastrintestinais: pancreatite; constipação.

Coledue – Comprimido – Bula para o profissional de saúde

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: reações cutâneas graves adversas à droga (RCGAD), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e eritema multiforme.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: mialgia; miopatia/rabdomiólise.

Distúrbios gerais e condições no local de aplicação: astenia.

Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, erupções cutâneas e urticária.

Distúrbios hepatobiliares: hepatite; colelitíase; colecistite, lesão hepática induzida por drogas.

Distúrbios psiquiátricos: depressão.

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

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, a administração de 50mg/dia de ezetimiba a 15 indivíduos saudáveis durante até 14 dias, 40mg/dia a 18 pacientes com hipercolesterolemia primária por até 56 dias e 40mg/dia a 27 pacientes com sitosterolemia homozigótica durante 26 semanas foi, em geral, bem tolerada. Foram relatados poucos casos de superdosagem com a ezetimiba, dos quais a maioria não foi associada a reações adversas. As reações adversas relatadas não foram graves. No caso de superdosagem deverão ser instituídas medidas sintomáticas e de suporte.

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

III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.7817.0882

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.



Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Rua Bonnard (Green Valley I), nº 980 – Bloco 12, Nível 3, Sala A - Alphaville Empresarial Barueri - SP
CEP 06465-134 - C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

Produzido por: Althaia S.A Indústria Farmacêutica.

São Paulo - SP



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/11/2022	4906228/22-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	04/11/2022	4906228/22-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	04/11/2022	Versão Inicial	VP/VPS	Comprimido
24/06/2024	0856621/24-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/06/2024	0856621/24-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/06/2024	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido
29/10/2025	1437765254	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/10/2025	1437765254	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/10/2025	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	
-	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 768/2022, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento a RDC 770/2022 e IN 200/2022.	VP/VPS	Comprimido