BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

ROSUCOR®EZE
rosuvastatina cálcica + ezetimiba

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ROSUCOR® EZE
rosuvastatina cálcica + ezetimiba

APRESENTAÇÕES
Cápsulas duras 5 mg + 10 mg: embalagens com 10 e 30 cápsulas.
Cápsulas duras 10 mg + 10 mg: embalagens com 10 e 30 cápsulas.
Cápsulas duras 20 mg + 10 mg: embalagens com 10 e 30 cápsulas.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula dura de ROSUCOR® EZE 5 mg + 10 mg contém:
rosuvastatina cálcica.....5,209 mg
(equivalente a 5 mg de rosuvastatina)
ezetimiba.....10,000 mg
Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, lactose, celulose microcristalina, estearilfumarato de sódio, crospovidona, talco, dióxido de silício, dióxido de titânio, triacetina, óxido de ferro vermelho, gelatina, óxido de ferro amarelo.

Cada cápsula dura de ROSUCOR® EZE 10 mg + 10 mg contém:
rosuvastatina cálcica.....10,417 mg
(equivalente a 10 mg de rosuvastatina)
ezetimiba.....10,000 mg
Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, lactose, celulose microcristalina, estearilfumarato de sódio, crospovidona, talco, dióxido de silício, dióxido de titânio, triacetina, óxido de ferro vermelho, gelatina, óxido de ferro amarelo.

Cada cápsula dura de ROSUCOR® EZE 20 mg + 10 mg contém:
rosuvastatina cálcica.....20,834 mg
(equivalente a 20 mg de rosuvastatina)
ezetimiba.....10,000 mg
Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, lactose, celulose microcristalina, estearilfumarato de sódio, crospovidona, talco, dióxido de silício, dióxido de titânio, triacetina, óxido de ferro vermelho, gelatina, oxido de ferro amarelo, oxido de ferro preto e azul de indigotina.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
ROSUCOR® EZE é indicado como terapia adjuvante à dieta, em pacientes considerados como de alto ou muito alto risco cardiovascular, quando a resposta à dieta e aos exercícios é inadequada em pacientes adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não-familiar) ou com dislipidemia mista. Em pacientes adultos com hipercolesterolemia.

ROSUCOR® EZE é indicado para redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados, diminuição de ApoB, não HDL-C, das razões LDL-C/HDL-C, não HDL-C/HDL-C, ApoB/Apo A-I, C-total/HDL-C e aumento de HDL-C.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo clínico randomizado, duplo-cego, com grupos paralelos, com a duração de 6 semanas avaliou a segurança e eficácia de ezetimiba (10mg) adicionada à terapêutica fixa de rosuvastatina vs. aumento da dose de 5 para 10mg ou de 10 para 20mg (n=440). Neste estudo foram incluídos 440 pacientes com risco moderadamente alto/alto de doença coronariana. A dose utilizada de ezetimiba foi de 10 mg/dia e de rosuvastatina foi 5 mg/dia, 10 mg/dia ou 20 mg/dia. Os dados agrupados demonstraram que a ezetimiba adicionada à rosuvastatina 5 mg ou 10 mg reduziu o colesterol LDL em 21%. Por outro lado, a duplicação da dose de rosuvastatina para 10mg ou 20mg reduziu o colesterol LDL em 5,7% (diferença entre grupos de 15,2%, p<0,001). Individualmente, a terapêutica de ezetimiba adicionada de rosuvastatina 5 mg reduziu o colesterol LDL mais do que a rosuvastatina 10 mg (diferença de 12,3%, p<0,001), e a terapêutica de ezetimiba adicionada de rosuvastatina 10mg reduziu o colesterol LDL mais do que a rosuvastatina 20mg (diferença de 17,5%, p<0,001) (Bays, et al. 2011).

Tabela 1. Porcentagem de alteração da linha de base tratada na semana 6 nos parâmetros lipídicos e proteína C reativa de alta sensibilidade (população completa do conjunto de análises)

Parâmetro	Porcentagem de alteração em relação a linha de base*						Diferença de tratamento†		
	Estrato I (*Run in* com R5)		Estrato II (*Run in* com R10)		Agrupado		Estrato I	Estrato II	Agrupado
	R5 + EZ10 (n=98)‡	R10 (n=96)‡	R10 + EZ10 (n=121)‡	R20 (n=121)‡	AII R5,10 + EZ10 (n=219)‡	AII R10,20 (n=217)‡	R5 + EZ10 vs R10	R10 + EZ10 vs R20	AII R + EZ10 vs todosR
Colesterol LDL	-17,9	-5,6	-23,7	-6,3	-21,0	-5,7	-12,3§	-17,5§	-15,2§
Colesterol total	-10,7	-3,9	-14,3	-4,1	-12,6	-3,9	-6,8¶	-10,1§	-8,7§
Colesterol não-HDL	-13,6	-5,2	-20,5	-5,7	-17,1	-5,2	-8,4‖	-14,8§	-12,0§
Triglicérides	-1,6	-3,6	-9,8	-2,9	-6,3	-3,2	1,9	-7,0	-3,1
Apolipoproteina B	-11,8	-5,2	-15,7	-4,0	-13,8	-4,4	-6,6‖	-11,6§	-9,4§
Colesterol HLD	-2,7	1,8	1,6	1,9	-0,5	1,7	-4,5#	-0,3	-2,1
Apolipoproteina AI	2,5	0,3	0,0	1,0	-1,2	0,6	-2,8	-1,0	-1,8
Colesterol LDL/HDL	-13,8	-5,8	-24,1	-6,3	-19,4	-6,2	-7,9‖	-17,8§	-13,2§
Colesterol total/ Colesterol HDL	-5,5	-4,1	-14,9	-4,3	-10,7	-4,2	-1,4	-10,6§	-6,4¶
Colesterol não-HDL/Colesterol HDL	-7,1	-5,1	-20,8	-5,1	-14,6	-5,1	-2,0	-15,7§	-9,5¶
Apolipoproteina B/apolipoproteina AI	-8,3	-4,8	-14,6	-3,7	-11,8	-4,2	-3,5	-10,8§	-7.5§
Proteína C reativa de alta sensibilidade	-13,1	-13,4	-13,2	-14,1	-14,1	-13,0	0,4	0,8	-1,1

* Valores médios dos mínimos quadrados. Para triglicerídes e proteína C reativa de alta sensibilidade, os dados foram transformados em log e a média dos mínimos quadrados calculada anti-log por meio da exponenciação da média dos mínimos quadrados baseados em modelo dos dados transformados em log

† As diferenças nos valores médios dos mínimos quadrados significam valor para R5 + EZ10 menos R10, R10 + EZ10 menos R20, e todos os R (5 ou 10) + EZ10 menos todos os R (10 ou

20). Para triglicerídeos e proteína C reativa de alta sensibilidade, a diferença dos valores médios dos mínimos quadrados são determinadas a partir da diferença do anti-log da média dos mínimos quadrados médios baseada em modelo.
‡ Número de pacientes na população completa do conjunto de análises.
# Devido à estratégia de ajuste de multiplicidade pré-especificada, o valor de p de 0,017 associado a essa comparação foi considerado normalmente significativo devido à diferença não significativa de tratamento observada para a população.
§ p<0,001; ¶ p<0,01; ‖ p<0,05 Para a diferença especificada entre AII R5,10 + EZ10 = rosuvastatina 5 ou 10mg + ezetimiba, de doses agrupadas. Todos R10, R20 = rosuvastatina 10 ou 20mg, de doses agrupadas

Um estudo randomizado, de regime aberto e com a duração de 12 semanas investigou o nível de redução de colesterol LDL em cada braço de tratamento (rosuvastatina 10mg adicionado de ezetimiba 10mg, rosuvastatina 20mg/ezetimiba 10mg, sinvastatina 40/ezetimiba 10mg, sinvastatina 80/ezetimiba 10mg). Neste estudo foram incluídos 833 pacientes com alto risco cardiovascular. A redução desde os valores basais com as combinações de rosuvastatina de dose baixa foi de 59,7%, significativamente superior às combinações de sinvastatina de dose baixa, 55,2% (p<0,01). O tratamento com uma combinação de rosuvastatina de dose elevada reduziu o colesterol LDL em 63,5% em comparação com uma redução de 57,4% com a combinação de sinvastatina de dose elevada (p<0,001) (Ballantyne, et al. 2014)

Tabela 2. Variação percentual média (DP) da linha de base em lipídios, lipoproteína e PCR-us na semana 12 após 6 semanas de terapia combinada (população com intenção de tratar)

	RSV 10 mg/EZE 10 mg (n=210)	RSV 20 mg/EZE 10 mg (n=204)	SIM 40 mg/EZE 10 mg (n=199)	SIM 80 mg/EZE 10 mg (n=201)
LDL-C	-59,7 (14,2)[a]	-63,5 (16,7)[b]	-55,2 (15,8)	-57,4 (20,5)
HDL-C	6,4 (13,9)	7,5 (16,4)[c]	3,9 (12,7)	4,3 (12,6)
Colesterol total	-43,0 (11,2)[a]	-46,6 (12,8)[b]	-39,6 (12,7)	-41,7 (15,2)
Triglicérides	-28,9 (23,7)[d]	-35,0 (24,0)[b]	-23,0 (28,1)	-25,8 (26,6)
Não HDL-C	-54,7 (13,7)[e]	-58,9 (14.9)[b]	-49,9 (14,7)	-52,4 (18,4)
ApoB[f]	-46,1 (12,6)[a]	-49,5 (13,8)[b]	-42,0 (14,8)	-44,2 (17,2)
ApoA-I[f]	3,8 (13,0)	2,7 (11,5)	1,5 (9,7)	2,1 (10,7)
Colesterol total/HDL-C	-45,5 (13,2)[e]	-49,5 (13,6)[b]	-41,3 (13,0)	-43,5 (16,3)
LDL-C/HDL-C	-61,5 (15,5)[e]	-65,3 (16,7)[b]	-57,1 (14,8)	-58,7 (21,1)
Não HDLC/ HDL-C	-56,4 (15,4)[e]	-60,9 (15,5)[b]	-51,1 (15,4)	-53,5 (20,2)
ApoB/ApoA-I	-47,4 (13,9)[e]	-50,2 (14,3)[b]	-42,5 (14,2)	-44,8 (17,8)
hsCRP[g]	-25,2 (-99,0, 20295,3)	-34,1 (-97,9, 2368,3)	-28,5 (-91.5, 1611,4)	-30,6 (-94,9, 1270,4)

a p< 0,01 vs. SIM 40mg/EZE 10mg
b p< 0,0001 vs. SIM 40mg/EZE 10mg e SIM 80mg/EZE 10mg
c p< 0,05 vs. SIM 80mg/EZE 10mg e SIM 40mg/EZE 10mg
d p< 0,05 vs. SIM 40mg/EZE 10mg
e p< 0,001 vs. SIM 40mg/EZE 10mg
f n= 206, 199, 194, e 199 por RSV 10mg/EZE 10mg, RSV 20mg/EZE 10mg e SIM 40mg/EZE 10mg e SIM 80mg/EZE 10mg respectivamente.
g Valores em mediana (extensão) % mudança da linha de base: n= 207, 202, 197e 199 por RSV 10mg/EZE 10mg, RSV 20mg/EZE 10mg e SIM 40mg/EZE 10mg e SIM 80mg/EZE 10mg respectivamente

Referências bibliográficas:
Ballantyne CM, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20mg plus ezetimibe 10mg vs. simvastatin 40 or 80mg plus ezetimibe 10mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. Atherosclerosis. 2014;232(1):86-93.

Bays HE, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10mg *versus* up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol. 2011;108(4):523-30.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Rosuvastatina

Mecanismo de ação

A rosuvastatina é um inibidor seletivo e competitivo da HMG-CoA redutase, enzima limitante da taxa de conversão da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A em mevalonato, um precursor do colesterol. O principal local de ação da rosuvastatina é o fígado, o órgão alvo na redução do colesterol.

A rosuvastatina aumenta o número de receptores hepáticos de LDL na superfície celular, potencializando a captação e o catabolismo de LDL e inibindo a síntese hepática de VLDL, reduzindo assim o número total de partículas de VLDL e LDL.

Efeitos farmacodinâmicos

A rosuvastatina reduz os níveis elevados de colesterol-LDL, colesterol total e triglicérides e aumenta o nível de colesterol-HDL. Reduz ainda ApoB, C-não HDL, C-VLDL, TGVLDL e aumenta ApoA-I (vide Tabela 1). A rosuvastatina reduz também as proporções de CLDL/CHDL, C-Total/C-HDL e C-não-HDL/C-HDL e de ApoB/ApoA-I.

Tabela 1: Dose-resposta em pacientes com hipercolesterolemia primária (tipos IIa e IIb) (alteração percentual média ajustada em relação aos valores basais)

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

O efeito terapêutico é obtido dentro de uma semana após o início do tratamento e obtêm-se 90% da resposta máxima em 2 semanas. A resposta máxima é geralmente obtida na 4ª semana, mantendo-se subsequentemente.

Ezetimiba

A ezetimiba é uma nova classe de compostos hipolipemiantes que inibem seletivamente a absorção intestinal de colesterol e esteróis vegetais relacionados. A ezetimiba é ativa por via oral e possui um mecanismo de ação que difere das outras classes de compostos hipocolesterolemiantes (p. ex., estatinas, sequestrantes dos ácidos biliares [resinas], derivados do ácido fíbrico e estanóis vegetais). O alvo molecular de ezetimiba é o transportador esterol Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que é o responsável pela absorção intestinal de colesterol e de fitoesteróis.

A ezetimiba fixa-se na borda em escova do intestino delgado e inibe a absorção de colesterol, conduzindo a uma diminuição do aporte de colesterol intestinal para o fígado; as estatinas diminuem a síntese hepática do colesterol e, em conjunto, estes diferentes mecanismos

originam uma redução complementar do colesterol. Em um estudo clínico de 2 semanas realizado com 18 pacientes hipercolesterolêmicos, a ezetimiba inibiu a absorção intestinal de colesterol em 54%, em comparação com o placebo.
Foram realizados vários estudos pré-clínicos para determinar a seletividade de ezetimiba na inibição da absorção de colesterol. A ezetimiba inibiu a absorção de colesterol-[14C] sem qualquer efeito na absorção de triglicérides, ácidos graxos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol ou de vitaminas lipossolúveis A e D.
Estudos epidemiológicos estabeleceram que a morbidade e mortalidade cardiovascular variam diretamente com o nível de C-total e C-LDL e inversamente com o nível de CHDL. Não foi ainda demonstrado um efeito benéfico de ezetimiba na morbidade e mortalidade cardiovascular.

Propriedades farmacocinéticas
Terapêutica combinada de rosuvastatina e ezetimiba
A utilização concomitante de 10 mg de rosuvastatina e 10 mg de ezetimiba resultou em um aumento de 1,2 vezes na ASC da rosuvastatina em pacientes com hipercolesterolemia. Não é possível excluir uma interação farmacodinâmica, em termos de efeitos adversos, entre a rosuvastatina e a ezetimiba.

Rosuvastatina
Absorção: As concentrações plasmáticas máximas de rosuvastatina são atingidas aproximadamente 5 horas após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 20%.

Distribuição: A rosuvastatina é captada extensamente pelo fígado, o principal local de síntese do colesterol e de depuração do C-LDL. O volume de distribuição da rosuvastatina é de aproximadamente 134 L. Aproximadamente 90% da rosuvastatina ligam-se às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina.

Biotransformação: A rosuvastatina sofre um metabolismo limitado (cerca de 10%). Estudos de metabolismo *in vitro* utilizando hepatócitos humanos indicam que a rosuvastatina é um substrato pobre para o metabolismo mediado pelo citocromo P450. O CYP2C9 foi a principal isoenzima envolvida, com a 2C19, 3A4 e 2D6 envolvidas em menor extensão. Os principais metabólitos identificados são o N-desmetil e a lactona. O metabólito N-desmetil é aproximadamente 50% menos ativo do que a rosuvastatina, enquanto a lactona é considerada clinicamente inativa. A rosuvastatina é responsável por mais de 90% da atividade inibidora da HMG-CoA redutase circulante.

Eliminação: Aproximadamente 90% da dose de rosuvastatina é excretada sob forma inalterada nas fezes (consistindo em substância ativa absorvida e não absorvida) e o remanescente é excretado na urina. Aproximadamente 5% são excretadas sob a forma inalterada na urina. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 19 horas. A meia-vida de eliminação plasmática não aumenta com doses mais elevadas. A média geométrica da depuração plasmática é de aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variação 21,7%).
Tal como ocorre com outros inibidores da HMG-CoA redutase, a captação hepática da rosuvastatina envolve o transportador de membrana OATP-C. Este transportador é importante na eliminação hepática da rosuvastatina.

Linearidade: A exposição sistêmica da rosuvastatina aumenta em proporção à dose. Não existem alterações nos parâmetros farmacocinéticos após doses múltiplas diárias.

Populações especiais
Idade e sexo: A idade e o sexo não exerceram efeitos clinicamente relevantes sobre a farmacocinética da rosuvastatina em adultos. A farmacocinética da rosuvastatina em crianças e

adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foi semelhante àquela dos voluntários adultos (vide POPULAÇÃO PEDIÁTRICA abaixo).

Etnia: Estudos farmacocinéticos revelaram um aumento de aproximadamente duas vezes da ASC média e Cmax em indivíduos asiáticos (japoneses, chineses, filipinos, vietnamitas e coreanos) comparativamente a indivíduos caucasianos; os índio-asiáticos demonstram um aumento da ASC média e Cmax de aproximadamente 1,3 vezes. Uma análise farmacocinética populacional não revelou diferenças clinicamente significativas na farmacocinética entre grupos caucasianos e negros.

Insuficiência renal: em um estudo realizado com indivíduos de diferentes graus de insuficiência renal, a doença renal leve a moderada não exerceu qualquer influência sobre a concentração plasmática da rosuvastatina ou do metabólito N-desmetil. Indivíduos com insuficiência renal grave (CrCl < 30 ml/min) apresentaram um aumento de 3 vezes da concentração plasmática da rosuvastatina e 9 vezes do metabolito N-desmetil, comparativamente à dos voluntários saudáveis. Em indivíduos recebendo hemodiálise, as concentrações plasmáticas da rosuvastatina no estado estacionário foram aproximadamente 50% superiores comparativamente à dos voluntários saudáveis.

Insuficiência hepática: em um estudo realizado em indivíduos com vários graus de insuficiência hepática não se verificou aumento da exposição à rosuvastatina, em indivíduos com pontuações 7 ou inferior na escala de Child-Pugh. Contudo, em dois indivíduos que apresentavam pontuações de 8 e 9 na escala de Child-Pugh, observou-se um aumento da exposição sistêmica de pelo menos duas vezes, comparativamente à dos indivíduos com pontuações mais baixas na escala de Child-Pugh. Não existe experiência em indivíduos com pontuações na escala de Child-Pugh superiores a 9.

Polimorfismos genéticos: a disponibilidade dos inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo a rosuvastatina, envolve as proteínas transportadoras OATP1B1 e BCRP. Em pacientes com polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) e/ou ABCG2 (BCRP) existe o risco de aumento da exposição à rosuvastatina. Polimorfismos individuais de SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA estão associados a uma maior exposição à rosuvastatina (ASC) em comparação com os genótipos SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC. Esta genotipagem específica não está estabelecida na prática clínica, mas, em pacientes conhecidos de terem estes tipos de polimorfismos, recomenda-se uma dose diária de rosuvastatina/ezetimiba mais baixa.

População pediátrica: Dois estudos farmacocinéticos com rosuvastatina (administrada sob a forma de comprimidos) em pacientes pediátricos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, 10 a 17 ou 6 a 17 anos de idade (total de 214 pacientes), demonstraram que a exposição em pacientes pediátricos aparenta ser comparável ou inferior à dos adultos. A exposição à rosuvastatina foi preditiva, em relação à dose e ao tempo, durante um período de 2 anos.

Ezetimiba
Absorção: Após a administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e extensivamente conjugada para um glucuronídeo fenólico farmacologicamente ativo (glucuronídeo de ezetimiba). A média das concentrações plasmáticas máximas (Cmax) ocorre no período de 1 a 2 horas para o glucuronídeo de ezetimiba e no período de 4 a 12 horas para a ezetimiba. A biodisponibilidade absoluta de ezetimiba não pode ser determinada, uma vez que o composto é praticamente insolúvel em meio aquoso adequado para injeção. A administração concomitante de alimentos (refeições com alto teor de gordura ou sem gordura) não teve qualquer efeito na biodisponibilidade oral de ezetimiba. A ezetimiba pode ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição: A ezetimiba e o glucuronídeo de ezetimiba ligam-se às proteínas plasmáticas humanas em 99,7% e em 88 a 92%, respetivamente.

Biotransformação: A ezetimiba é metabolizada principalmente no intestino delgado e no fígado através da conjugação em glucuronídeo (uma reação de fase II) com subsequente excreção biliar. Em todas as espécies estudadas foi observado um metabolismo oxidativo mínimo (uma reação de fase I). A ezetimiba e o glucuronídeo de ezetimiba são os principais compostos derivados do medicamento detectados no plasma, constituindo aproximadamente 10 a 20% e 80 a 90% do medicamento total no plasma, respectivamente. Tanto a ezetimiba quanto o glucuronídeo de ezetimiba são eliminados lentamente do plasma, evidenciando-se uma significativa recirculação entero-hepática. A meia-vida de ezetimiba e do glucuronídeo de ezetimiba é de aproximadamente 22 horas.

Eliminação: Após a administração oral de 14C-ezetimiba (20 mg) a seres humanos, a ezetimiba total representou aproximadamente 93% da radioatividade total no plasma. Durante um período de colheita de 10 dias, foram recuperados aproximadamente 78% e 11% da radioatividade administrada, respectivamente, nas fezes e na urina. Após 48 horas, os níveis de radioatividade não eram detectáveis no plasma.

Populações especiais
Idade e sexo: As concentrações plasmáticas de ezetimiba total são aproximadamente 2 vezes superiores nos idosos (≥ 65 anos) do que nos jovens (18 a 45 anos). A redução do C-LDL e o perfil de segurança são comparáveis entre indivíduos idosos e jovens tratados com ezetimiba.
Desta forma, não é necessário qualquer ajuste posológico nos idosos. As concentrações plasmáticas para a ezetimiba total são ligeiramente superiores (aproximadamente 20%) nas mulheres do que nos homens. A redução do C-LDL e o perfil de segurança são comparáveis entre homens e mulheres tratados com ezetimiba. Assim, não é necessário qualquer ajuste posológico com base no sexo do paciente.

Insuficiência renal: Após a administração de uma dose única de 10 mg de ezetimiba em pacientes com doença renal grave (n=8; CrCl média ≤ 30 ml/min/1,73 m^2), a ASC média de ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vezes, em comparação com indivíduos saudáveis (n=9). Este resultado não é considerado relevante em termos clínicos. Não é necessário qualquer ajuste posológico para pacientes com insuficiência renal. Um outro paciente envolvido neste estudo (transplantado renal e polimedicado, incluindo ciclosporina) apresentou uma exposição 12 vezes superior à ezetimiba total.

Insuficiência hepática: Após a administração de uma única dose de 10 mg de ezetimiba, a ASC média para a ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,7 vezes em pacientes com insuficiência hepática leve (pontuação de 5 ou 6 na escala de Child-Pugh), em comparação com indivíduos saudáveis. Em um estudo com duração de 14 dias, com doses múltiplas (10 mg uma vez por dia) realizado em pacientes com insuficiência hepática moderada (pontuação de 7 a 9 na escala de Child-Pugh), a ASC média para a ezetimiba total aumentou aproximadamente 4 vezes no Dia 1 e no Dia 14, em comparação com indivíduos saudáveis. Não é necessário qualquer ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve. Devido ao desconhecimento dos efeitos da exposição aumentada à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (pontuação >9 na escala de Child-Pugh), rosuvastatina/ezetimiba não é recomendado nestes pacientes (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

População pediátrica: A farmacocinética da ezetimiba é semelhante entre crianças ≥ 6 anos e adultos. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica com idade < 6 anos. A experiência clínica em pacientes pediátricos e adolescentes inclui aqueles com HoFH, HeFH ou sitosterolemia.

Dados de segurança pré-clínica
Em estudos de administração concomitante com ezetimiba e estatinas, os efeitos tóxicos observados foram essencialmente os efeitos normalmente associados às estatinas. Alguns dos efeitos tóxicos foram mais pronunciados do que os observados durante o tratamento somente com estatinas. Este fato é atribuído às interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas na sequência da administração concomitante. Tais interações não ocorreram nos estudos clínicos. Nos ratos, ocorreram miopatias apenas após a exposição a doses várias vezes superiores à dose terapêutica humana (aproximadamente 20 vezes o nível de ASC para as estatinas e entre 500 e 2.000 vezes o nível de ASC para os metabólitos ativos). Em uma série de ensaios *in vivo e in vitro*, a ezetimiba, administrada isolodamente ou administrada concomitantemente com estatinas, não apresentou qualquer potencial genotóxico. Os testes de carcinogenicidade em longo prazo realizados com a ezetimiba foram negativos. A administração concomitante de ezetimiba e estatinas não demonstrou ser teratogênica em ratos. Em coelhas prenhas, foi observado um pequeno número de deformações esqueléticas (fusão das vértebras caudais e torácicas, número reduzido de vértebras caudais).
Rosuvastatina: dados pré-clínicos não revelam qualquer risco especial para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e potencial carcinogênico. Não foram avaliados testes específicos para efeitos sobre o hERG. Algumas reações adversas não observadas em estudos clínicos, porém verificadas em animais a níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica foram as seguintes: alterações histopatológicas no fígado em estudos de toxicidade de dose repetida, provavelmente devidas à ação farmacológica da rosuvastatina, em ratos e camundongos e de menor extensão, com efeitos na vesícula biliar em cães, mas não em macacos. Adicionalmente, foi observada toxicidade testicular em macacos e em cães com doses mais elevadas. A toxicidade reprodutiva foi evidente em ratos, pela redução do tamanho da ninhada, do seu peso e da sobrevivência das crias, com doses materno-tóxicas, em que as exposições sistêmicas foram, várias vezes, acima do nível de exposição terapêutica.

Ezetimiba: estudos de toxicidade crônica de ezetimiba realizados em animais não identificaram órgãos alvo para efeitos tóxicos. Em cães tratados durante quatro semanas com ezetimiba (≥ 0,03 mg/kg/dia), a concentração de colesterol na bile cística aumentou num fator de 2,5 a 3,5. No entanto, em um estudo de um ano realizado em cães nos quais foram administradas doses de, no máximo, 300 mg/kg/dia, não foi observado aumento da incidência de colelitíase ou outros efeitos hepatobiliares. Desconhece-se a relevância destes resultados para os humanos. Não pode ser excluído um risco litogênico associado à utilização terapêutica da ezetimiba. A ezetimiba não teve efeito na fertilidade de ratos machos ou fêmeas, não foi teratogênico em ratos ou coelhos nem afetou o desenvolvimento pré-natal ou pós-natal. A ezetimiba atravessou a barreira placentária em ratos e coelhos fêmeas prenhas que receberam doses múltiplas de 1.000 mg/kg/dia. A administração concomitante de ezetimiba com lovastatina resultou em efeitos letais para os embriões.

4. CONTRAINDICAÇÕES
ROSUCOR®EZE é contraindicado:
− em pacientes com hipersensibilidade às substâncias ativas (rosuvastatina, ezetimiba) ou a qualquer um dos excipientes.
− em pacientes com doença hepática ativa incluindo elevações persistentes e inexplicáveis das transaminases séricas e qualquer elevação das transaminases séricas excedendo 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN).
− durante a gravidez e a amamentação e em mulheres com potencial para engravidar que não adotam medidas contraceptivas apropriadas.
− em pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).
− em pacientes com miopatia.

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

Efeitos musculoesqueléticos

Efeitos musculoesqueléticos, p. ex. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiólise têm sido relatados em pacientes tratados com rosuvastatina em todas as doses e em particular com doses >20 mg.

Na experiência pós-comercialização com ezetimiba, foram relatados casos de miopatia e rabdomiólise. No entanto, a rabdomiólise foi relatada muito raramente com ezetimiba em monoterapia e, muito raramente, com a adição de ezetimiba a outros fármacos que se sabe estarem associados com um aumento do risco de rabdomiólise. Caso se suspeite de miopatia com base nos sintomas musculares ou se esta condição for confirmada pelo nível de creatina quinase, a ezetimiba, qualquer estatina e qualquer um destes fármacos que se sabe estarem associados com um aumento do risco de rabdomiólise, que o paciente esteja tomando de forma concomitante, devem ser imediatamente interrompidos.

Todos os pacientes que iniciam tratamento com ROSUCOR®EZE devem ser alertados sobre o risco de miopatia e instruídos a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). A presença desses sintomas e de nível de CK >10 vezes o LSN indica miopatia. Portanto, deve-se dosar CK sérica nos pacientes que desenvolverem quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de miopatia e o tratamento com ROSUCOR®EZE deve ser interrompido se os níveis de CK estiverem >10 vezes o LSN ou se houver diagnóstico ou suspeita de miopatia. Ocorreram relatos muito raros de miopatia necrotizante imunomediada caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal persistente e elevação da CK sérica durante o tratamento ou após a descontinuação de inibidores da HMG-CoA redutase. Testes neuromusculares e sorológicos adicionais podem ser necessários. Tratamento com agentes imunossupressores podem ser requeridos. Foi observado aumento da incidência de miosite e miopatia em pacientes que estavam recebendo inibidores da HMGCoA redutase em conjunto com ciclosporina, derivados do ácido fíbrico (genfibrozila e fenofibrato), niacina, antifúngicos do grupo azol e antibióticos macrolídeos.

ROSUCOR®EZE deve ser prescrito com cautela para pacientes com fatores de risco para miopatia, como insuficiência renal, idade avançada e hipotireoidismo, ou em situações em que pode ocorrer aumento de seus níveis plasmáticos (vide itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). ROSUCOR®EZE deve ser suspenso temporariamente em pacientes com uma condição aguda grave sugestiva de miopatia ou que predisponha ao desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rabdomiólise (exemplos: sepse; hipotensão; cirurgia de grande porte; trauma; alterações metabólicas, endócrinas e eletrolíticas graves; ou convulsões não controladas).

Pâncreas

Há citações na literatura de aumento do risco de pancreatite pelo uso de estatinas, incluindo rosuvastatina, assim como da ezetimiba. No entanto, é difícil confirmar, de forma consistente, a relação de causalidade.

Miopatia secundária a outros agentes hipolipemiantes

Pacientes que desenvolveram miopatia induzida por outras estatinas ou ezetimiba não devem receber ROSUCOR®EZE.

Efeitos hepáticos

Em ensaios clínicos controlados de administração concomitante em pacientes tratados com ezetimiba e uma estatina, observaram-se aumentos consecutivos das transaminases (≥ 3 vezes o limite superior da normalidade [LSN]). Recomenda-se que as enzimas hepáticas sejam avaliadas antes e por doze semanas após o início da terapia com ROSUCOR®EZE e no caso de qualquer elevação da dose, e depois periodicamente (por exemplo, semestralmente). Se o

nível das transaminases séricas exceder 3 vezes o limite superior da normalidade, a rosuvastatina deve ser interrompida ou a dose deve ser reduzida.
Em pacientes com hipercolesterolemia secundária causada por hipotiroidismo ou síndrome nefrótica, a doença subjacente deverá ser tratada antes de se iniciar a terapêutica com ROSUCOR®EZE. Devido aos efeitos desconhecidos do aumento da exposição à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, ROSUCOR®EZE não é recomendado (vide PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Efeitos renais
Em pacientes tratados com doses elevadas de rosuvastatina, em particular 40 mg, foi observada proteinúria, detectada por tiras de teste e de origem tubular na maioria dos casos, tendo sido transitória ou intermitente na maioria dos casos. A proteinúria não demonstrou ser preditiva de doença renal aguda ou progressiva (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Insuficiência renal
A doença renal leve a moderada tem pouca influência nas concentrações plasmáticas dos inibidores da HMG-CoA redutase. Como na insuficiência renal grave observou-se aumento de 3 vezes na concentração plasmática do inibidor da HMG-CoA redutase em comparação com o observado em voluntários sadios, ROSUCOR®EZE é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m^2).

Medição da creatina quinase
A creatina quinase (CK) não deve ser medida após exercício físico intenso ou na presença de qualquer outra causa alternativa passível de aumentar os níveis de CK, uma vez que podem confundir a interpretação dos resultados.
Se os níveis basais de CK estiverem significativamente elevados (> 5xLSN), deverão ser reavaliados após 5-7 dias para confirmar os resultados. Se a repetição do teste confirmar um valor basal de CK > 5xLSN, o tratamento não deverá ser iniciado.

Ácido fusídico
ROSUCOR®EZE não deve ser administrado concomitante com formulações sistêmicas de ácido fusídico ou nos 7 dias seguintes à interrupção do tratamento com ácido fusídico. Em pacientes para os quais é considerada essencial a utilização de ácido fusídico sistêmico, o tratamento com estatinas deve ser interrompido enquanto durar o tratamento com ácido fusídico. Foram relatados casos de rabdomiólise (incluindo alguns óbitos) em pacientes tratados conjuntamente com ácido fusídico e estatinas (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS) O paciente deve ser orientado a procurar atendimento médico imediato se apresentar sintomas de fraqueza muscular, dor ou sensibilidade muscular. A terapêutica com estatinas deve ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, em que seja necessário o uso prolongado de ácido fusídico sistêmico, p. ex., para o tratamento de infecções graves, a necessidade da administração concomitante de ROSUCOR®EZE e ácido fusídico somente deve ser considerada caso a caso e sob cuidadoso acompanhamento médico.

Antes do tratamento
ROSUCOR®EZE, tal como outros inibidores da HMG-CoA redutase, deverá ser prescrito com cautela em pacientes com fatores predisponentes para miopatia/rabdomiólise. Tais fatores incluem:
− Insuficiência renal
− hipotiroidismo
− antecedentes pessoais ou familiares de distúrbios musculares hereditários
− antecedentes de toxicidade muscular com outro inibidor da HMGCoA redutase ou fibrato
− abuso de álcool
− idade >70 anos

− situações em que possa ocorrer um aumento dos níveis plasmáticos (vide PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS)
− utilização concomitante de fibratos.

Nestes pacientes deverá ser avaliado o risco do tratamento em relação aos possíveis benefícios, sendo recomendada uma monitoração clínica. Se os níveis basais de CK forem significativamente elevados (> 5xLSN), o tratamento não deve ser iniciado.

Durante o tratamento
Os pacientes devem ser orientados a relatar imediatamente qualquer dor muscular, astenia ou cãibras inexplicáveis, particularmente se associados a mal-estar ou febre. Os níveis de CK devem ser medidos nestes pacientes. A terapêutica deve ser interrompida se os níveis de CK estiverem significativamente elevados (> 5xLSN) ou se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário (mesmo com níveis de CK < 5xLSN). A monitoração de rotina dos níveis de CK em pacientes assintomáticos não se justifica.
Foram relatados casos muito raros de miopatia necrosante imunomediada (IMNM) durante ou após o tratamento com estatinas, incluindo a rosuvastatina. A IMNM é clinicamente caracterizada por fraqueza muscular proximal e elevação da creatina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.
Em ensaios clínicos não houve evidência de aumento de efeitos musculoesqueléticos no número reduzido de pacientes tratados com rosuvastatina e terapêutica concomitante.
Observou-se, no entanto, um aumento da incidência de miosite e de miopatia em pacientes tratados com outros inibidores da HMG-CoA redutase em associação com derivados do ácido fíbrico, incluindo genfibrozila, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos do grupo dos azóis, inibidores da protease e antibióticos macrolídeos. A genfibrozila aumenta o risco de miopatia quando administrada concomitantemente com alguns inibidores da HMG-CoA redutase. Assim, a associação de ROSUCOR®EZE com genfibrozila não é recomendada. O benefício de alterações adicionais nos níveis lipídicos, resultantes da associação de ROSUCOR®EZE com fibratos ou niacina, deverá ser cuidadosamente considerado em relação aos potenciais riscos de tais associações.

ROSUCOR®EZE não deve ser utilizado em qualquer paciente com uma situação aguda grave, sugestiva de miopatia ou de predisposição para o desenvolvimento de falência renal secundária a rabdomiólise (p. ex. sépsis, hipotensão, grande cirurgia, trauma, disfunções metabólicas, endócrinas e eletrolíticas graves ou convulsões não controladas).

Etnia
Estudos farmacocinéticos de rosuvastatina revelaram um aumento da exposição em indivíduos asiáticos, comparativamente aos indivíduos caucasianos (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).
Metanálise de estudos farmacocinéticos da ezetimiba não mostra diferenças farmacocinéticas entre negros e caucasianos.

Inibidores da protease
Tem sido observado um aumento da exposição sistêmica à rosuvastatina em indivíduos tratados com rosuvastatina concomitantemente com vários inibidores da protease em combinação com ritonavir. Devem ser considerados tanto o benefício de redução lipídica pelo uso de ROSUCOR®EZE em pacientes com HIV tratados com inibidores da protease, quanto o potencial para o aumento das concentrações plasmáticas de rosuvastatina quando se inicia e se titulam doses de rosuvastatina em pacientes tratados com inibidores da protease. O uso concomitante com determinados inibidores da protease não é recomendado a menos que a dose de ROSUCOR®EZE seja ajustada (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Doença pulmonar intersticial

Foram relatados casos excepcionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente em tratamentos de longa duração (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os sintomas observados incluem dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial, o tratamento ROSUCOR®EZE deve ser descontinuado.

Diabetes *mellitus*
Pacientes tratados com ROSUCOR®EZE podem experimentar aumento dos níveis séricos de HbA1c e da glicemia, que em alguns casos, podem alcançar o limiar de diagnóstico de diabetes, principalmente em pacientes de alto risco para desenvolver diabetes *mellitus*.

Fibratos
A coadministração de ROSUCOR®EZE com fibratos não foi estudada, portanto, a coadministração de ROSUCOR®EZE e fibratos não é recomendada.

Anticoagulantes
Se ROSUCOR®EZE for adicionado à varfarina, a outro anticoagulante cumarínico ou à fluindiona, o Quociente Normalizado Internacional (INR) deve ser monitorado de forma apropriada (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Ciclosporina:
Deve-se ter cautela ao prescrever ROSUCOR®EZE Duo para pacientes que estejam utilizando ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitoradas nesses pacientes.

População pediátrica
A segurança e eficácia de ROSUCOR®EZE em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas; desta forma, sua utilização não é recomendada nesta faixa etária.

Doença hepática e álcool
ROSUCOR®EZE deve ser utilizado com cautela em pacientes que ingerem quantidades excessivas de álcool e/ou têm histórico de doença hepática.

Gravidez e lactação
ROSUCOR®EZE é contraindicado na gravidez e lactação. Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos apropriados.

Rosuvastatina: uma vez que o colesterol e outros produtos da biossíntese do colesterol são essenciais para o desenvolvimento do feto, o risco potencial da inibição da HMG-CoA redutase supera a vantagem do tratamento durante a gravidez. Estudos em animais fornecem dados limitados no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (vide DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA). Se a paciente engravidar durante a utilização de ROSUCOR®EZE, o tratamento deverá ser imediatamente interrompido.

Ezetimiba: não estão disponíveis dados clínicos sobre a utilização de ezetimiba durante a gravidez. Estudos em animais sobre a utilização de ezetimiba em monoterapia não demonstraram evidências de efeitos nocivos diretos ou indiretos na gravidez, desenvolvimento embriofetal, nascimento ou desenvolvimento pós-natal (vide DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA).

Categoria de risco X: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Rosuvastatina é excretada no leite de ratos. Não existem dados sobre a excreção de rosuvastatina no leite humano (~vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Ezetimiba: estudos realizados em ratos demonstraram que a ezetimiba é excretada no leite. Desconhece-se se a ezetimiba é excretada no leite materno humano.

Fertilidade
Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos sobre os efeitos de ezetimiba na fertilidade humana. A ezetimiba não teve qualquer efeito na fertilidade de ratos fêmeas ou machos (vide DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA)

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
O componente rosuvastatina de ROSUCOR®EZE não tem efeito sedativo. O componente ezetimiba de ROSUCOR®EZE não tem estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Porém, certas reações adversas que foram relatadas com ezetimiba podefm afetar a capacidade de alguns pacientes para executar essas tarefas. As respostas individuais dos pacientes com ROSUCOR®EZE podem variar (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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®EZE com medicamentos que são inibidores destas proteínas transportadoras pode resultar em maior concentração plasmática de rosuvastatina e maior risco de miopatia (vide itens Tabela 3, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Tabela 3: Efeito da coadministração de medicamentos sobre a exposição de rosuvastatina (ASC; em ordem decrescente de magnitude) de 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 ↑
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 25mg/paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg/ dasabuvir 400 mg duas vezes ao dia	5 mg, dose única	2,59 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	5 mg 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 ↑
clopidogrel 300 mg iniciais, seguidos por 75 mg em 24 horas	20 mg, dose única	2 vezes ↑
genfibrozila 600 mg das vezes ao dia, 7 dias	80 mg, dose única	1,9 vezes ↑
Aumento menor que 2 vezes na ASC da rosuvastatina		
Esquema posológico da droga coadministrada	**Esquema posológico de rosuvastatina**	**Alteração na ASC de rosuvastatina***
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 ↑
Diminuição da ASC da rosuvastatina		
Esquema posológico da droga coadministrada	**Esquema posológico de rosuvastatina**	**Alteração na ASC de rosuvastatina***
eritromicina 500 mg quatro vezes ao dia, 7 dias	80 mg, dose única	20% ↓
baicalina 50 mg três vezes ao dia, 14 dias	20 mg, dose única	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/combinações 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.

Interações que requerem ajuste da dose de ROSUCOR®EZE (vide também Tabela 3).
Quando é necessária a coadministração de ROSUCOR®EZE com outros medicamentos que conhecidamente aumentam a exposição à rosuvastatina, a dose deste medicamento deve ser ajustada. É recomendado que o médico consulte as informações relevantes dos medicamentos quando considerar administrar esses medicamentos concomitantemente com ROSUCOR®EZE.
Deve-se iniciar com uma dose de 5mg uma vez dia de rosuvastatina cálcica se o aumento esperado na exposição (ASC) for de aproximadamente 2 vezes ou maior. A dose máxima diária de ROSUCOR®EZE deve ser ajustada e então a exposição esperada de rosuvastatina

provavelmente não excederá aquela de uma dose diária de 40 mg de rosuvastatina cálcica administrada sem medicamentos que possam interagir, por exemplo, uma dose de 5mg de rosuvastatina cálcica com ciclosporina (aumento de 7,1 vezes na exposição), uma dose de 10mg de rosuvastatina cálcica com ritonavir/atazanavir combinados (aumento de 3,1 vezes) e uma dose de 20mg de rosuvastatina cálcica 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®EZE acima de 20 mg.
Inibidores de protease: A coadministração de ROSUCOR®EZE com certos inibidores de protease ou combinação de inibidores de protease pode aumentar a exposição à rosuvastatina (ASC) em até 7 vezes (consulte a Tabela 4). O ajuste da dose é necessário dependendo do nível de efeito na exposição à rosuvastatina (vide itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Interação com outros medicamentos
Antiácidos: a administração simultânea de ROSUCOR®EZE 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 ROSUCOR®EZE. 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 ROSUCOR®EZE pode ser apropriada.

Efeito da rosuvastatina sobre medicamentos coadministrados
Varfarina: a farmacocinética da varfarina não é significativamente afetada após a coadministração com ROSUCOR®EZE. Entretanto, como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, a coadministração de rosuvastatina cálcica 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®EZE ou após ajuste de dose.

Fenofibrato/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 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Ciclosporina: a coadministração de rosuvastatina com ciclosporina não resultou em alterações significativas na concentração plasmática da ciclosporina. O uso concomitante da ciclosporina pode aumentar o risco de miopatia/rabdomiólise. Se for necessária a coadministração com ROSUCOR®EZE, a dose de rosuvastatina deve ser limitada a 5 mg e de ezetimiba a 10 mg, uma vez ao dia.

Outros medicamentos: não houve interações clinicamente significativas com contraceptivo oral, digoxina, ezetimiba ou fenofibrato.
Em estudos clínicos, a rosuvastatina cálcica foi coadministrada com agentes antihipertensivos, agentes antidiabéticos e terapia de reposição hormonal. Esses estudos não demonstraram evidência de interações adversas clinicamente significativas.

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

Ezetimiba:
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 ASC 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 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 ASC média da ezetimiba 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 13,2mL/min/1,73m^2) 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 ASC da ciclosporina (variação de 10% de redução a 51% de aumento) em comparação a uma dose única de 100mg de ciclosporina isoladamente (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Fibratos: a segurança e a eficácia da ezetimiba coadministrada com fenofibrato foram avaliadas em um estudo clínico (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS e 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. A coadministração de ROSUCOR®EZE com fibratos não foi estudada; portanto, a coadministração de ROSUCOR®EZE e fibratos não é recomendada.

Fenofibrato: em um estudo farmacocinético, a administração concomitante do fenofibrato aumentou a concentração total da ezetimiba em aproximadamente 1,5 vez. A coadministração de ROSUCOR®EZE com fibratos não foi estudada, portanto, a coadministração de ROSUCOR®EZE e fenofibrato não é recomendada.

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 (10 mg 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 ezetimiba foi adicionado à varfarina ou à fluindiona. A maioria desses pacientes também estava recebendo outros medicamentos (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). 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®EZE 5 mg + 10 mg: cápsulas de gelatina dura, com tampa e corpo de cor laranja, contendo 1 comprimido revestido rosa e 2 comprimidos brancos.

ROSUCOR®EZE 10 mg + 10 mg: cápsulas de gelatina dura, com tampa e corpo de cor amarela, contendo 2 comprimidos revestidos rosa e 2 comprimidos brancos.

ROSUCOR®EZE 20 mg + 10 mg: cápsulas de gelatina dura, com tampa de cor verde e corpo de cor branca, contendo 4 comprimidos revestidos rosa e 2 comprimidos brancos.

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 recebendo uma dieta hipolipemiante adequada e deve continuá-la durante o tratamento com ROSUCOR®EZE. ROSUCOR®EZE deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia, com ou sem a ingestão de alimentos. A dose inicial recomendada é de ROSUCOR®EZE 5 mg/10 mg ou ROSUCOR®EZE 10 mg/10 mg, uma vez por dia, com ou sem a ingestão de alimentos. A terapia deve ser individualizada, podendo ser aumentada até a dose máxima de ROSUCOR®EZE 20 mg/10 mg uma vez por dia, de acordo com os níveis lipídicos desejados, o objetivo recomendado da terapia e a resposta do paciente. Se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 4 semanas. A dose máxima diária de ROSUCOR®EZE 20 mg/10 mg não deve ser excedida. 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 ROSUCOR®EZE 20 mg/10 mg por dia.

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. ROSUCOR®EZE é contraindicado para pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m^2).

Pacientes com insuficiência hepática: não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve. O tratamento com ROSUCOR®EZE não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Foi observado aumento da exposição sistêmica à rosuvastatina em pacientes com insuficiência hepática grave, portanto, o uso de doses superiores a 10 mg/10mg em pacientes com doenças hepáticas deve ser cuidadosamente considerado.

Etnia: não há dados específicos relativos ao uso de ROSUCOR®EZE em população asiática. Com base nas orientações para uso de estatinas isoladas nessa população, recomenda-se o uso da terapia combinada sempre com a menor dose inicial (5 mg/10 mg) e aumentando-se progressivamente se necessário, de acordo com resposta e a tolerabilidade do paciente. Com base em estudos com a rosuvastatina isolada, tem sido observada uma concentração plasmática aumentada de rosuvastatina em descendentes asiáticos. 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.
A dose inicial de ROSUCOR®EZE 5/10 mg deve ser considerada para pacientes descendentes asiáticos. A dose máxima de segurança de ROSUCOR®EZE em populações asiáticas e seus descendentes é de 20/10 mg uma vez ao dia. A literatura tem demonstrado aumento da concentração plasmática da rosuvastatina nesse grupo étnico (vide itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O aumento da exposição sistêmica deve ser considerado no tratamento de descendentes asiáticos.

Polimorfismo genético: genótipos de SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC e ABCG2 (BCRP) c.421AA têm sido associados a aumento da exposição à rosuvastatina (ASC) em comparação com SLCO1B1 c.521TT e c.421CC ABCG2. Para os pacientes com genótipo c.521CC ou c.421AA, recomenda-se a dose máxima de ROSUCOR®EZE 20/10 mg uma vez ao dia (vide itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Terapia concomitante
A rosuvastatina é um substrato de várias proteínas transportadoras (ex.: OATP1B1 e BCRP). O risco de miopatia (transtorno da função muscular), incluindo rabdomiólise (doença que afeta os músculos e acarreta perda de tecido muscular) é maior quando a rosuvastatina é administrado 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 item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Sempre que possível, medicamentos alternativos devem ser considerados e, se necessário, considerar a interrupção temporária da terapia com ROSUCOR®EZE. Em situações em que a coadministração destes medicamentos com ROSUCOR®EZE é inevitável, o benefício e o risco do tratamento concomitante e ajustes da posologia de ROSUCOR®EZE devem ser cuidadosamente considerados (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Este medicamento deve ser administrado no mínimo duas horas antes ou no mínimo quatro horas depois da administração de sequestrantes de ácidos biliares.

Conduta em caso de esquecimento de dose: Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de ROSUCOR®EZE 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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas observadas com rosuvastatina são geralmente leves e transitórias. Em estudos clínicos controlados, menos de 4% dos pacientes tratados com rosuvastatina tiveram que ser excluídos devido a reações adversas.

Em estudos clínicos com a duração máxima de 112 semanas, a ezetimiba 10 mg uma vez por dia foi administrada isoladamente em 2.396 pacientes, ou com uma estatina em 11.308 pacientes ou com fenofibrato em 185 pacientes. As reações adversas foram geralmente leves e transitórias. A incidência global dos efeitos secundários foi semelhante entre a ezetimiba e o placebo. Da mesma forma, a taxa de descontinuação devido a efeitos adversos foi comparável entre a ezetimiba e o placebo.

De acordo com os dados disponíveis, 1.200 pacientes em estudos clínicos receberam concomitantemente rosuvastatina e ezetimiba. Conforme relatado na literatura publicada, os eventos adversos mais frequentes relacionados com o tratamento concomitante de rosuvastatina e ezetimiba em pacientes com hipercolesterolemia são aumento das transaminases hepáticas, distúrbios gastrointestinais e dores musculares. Estes efeitos indesejáveis são conhecidos das substâncias ativas. No entanto, não é possível excluir uma interação farmacodinâmica, em termos de efeitos adversos, entre a rosuvastatina e a ezetimiba (vide PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Lista de reações adversas

A frequência de reações adversas é listada de acordo com a seguinte convenção: Comuns (≥1/100, <1/10); Incomuns (≥1/1.000, <1/100); Raras (≥1/10.000, <1/1.000); Muito raras (<1/10.000); frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA)	**Comuns**	**Incomuns**	**Raros**	**Muito raros**	**Freqüência desconhecida**
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			trombocitopenia[2]		trombocitopenia[5]
Distúrbios do Sistema imune			reações de hipersensibilidade incluindo angioedema [2]		hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária, anafilaxia e angioedema) [5]
Distúrbios endócrinos	diabetes *mellitus*[1,2]				
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		Apetite diminuído[3]			
Distúrbios psiquiátricos					Depressão [2,5]

Distúrbios do sistema nervoso	cefaleia[2,4], tonturas[2]	parestesia[4]		polineuropatia[2], perda de memória[2]	Neuropatia periférica[2] alterações do sono (incluindo insônia e pesadelos)[2] tonturas[5]; parestesia[5]
Distúrbios vasculares		fogachos[3]; hipertensão[3]			
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		tosse[3]			tosse[2], dispneia[2,5]
Distúrbios gastrintestinais	constipação[2], nausea[2], dor abdominal [2,3] diarreia[3]; flatulência[3]	dispepsia[3]; refluxo gastroesofágico[3] boca seca[4]; gastrite[4]	pancreatite[2]		diarreia[2] pancreatite[5]; constipação[5]
Distúrbios hepatobiliares			transaminases hepáticas aumentadas	icterícia[2], hepatite[2]	hepatite[5], colelitíase[5], colecistite[5]
Distúrbios dos Tecidos cutâneos e subcutâneos		prurido[2,4], erupção cutânea[2,4], urticária[2,4]			síndrome de Stevens-Johnson[2] Eritema multiforme[5]
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	mialgia[2,4]	artralgia[3]; espasmos musculares[3]; dor cervical[3] dor nas costas[4]; fraqueza muscular[4]; dores nas extremidades[4]	miopatia (incluindo miosite) [2], rabdomiólise[2]	artralgia[2]	Miopatia necrosante imunomediada[2], distúrbios dos tendões, por vezes complicadas pela ruptura[2], artralgia[5], mialgia[5]; miopatia/rabdomiólise[5] (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)
Distúrbios renais e urinários				hematúria[2]	
Distúrbios da mama e dos órgãos reprodutores				ginecomastia[2]	
Distúrbios gerais e no local da administração	astenia[2] fadigua[3]	dor torácica[3], dor[3], astenia[4]; edema periférico[4]			edema[2] astenia[5]
Exames complementares e de diagnóstico	aumento de ALT e/ou AST[4]	aumento de ALT e/ou AST d[3]; aumento da CPK sanguínea[3]; aumento da gamaglutamiltransferase[3]; teste anormal da função hepática[3]			

[1] A frequência dependerá da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum ≥ 5,6 mmol/L, IMC >30 kg/m^2, triglicérides elevados, histórico de hipertensão) – para a rosuvastatina.

[2] Perfil de reações adversas para a rosuvastatina com base em dados de estudos clínicos e em uma extensa experiência pós-comercialização.
[3] Ezetimiba em monoterapia. Foram observadas reações adversas em pacientes tratados com ezetimiba (N=2.396) e com maior incidência do que com o placebo (N=1.159).
[4] Ezetimiba administrada concomitantemente com uma estatina. Foram observadas reações adversas em pacientes tomando ezetimiba administrada concomitantemente com uma estatina (N=11.308) e com maior incidência do que na estatina administrada em monoterapia (N=9.361).
[5] Reações adversas adicionais de ezetimiba, relatadas na experiência pós-comercialização. Como estas reações adversas foram identificadas a partir de relatos espontâneos, as frequências reais são desconhecidas e não podem ser calculadas.

À semelhança de outros inibidores da HMG-CoA redutase, a incidência de reações adversas ao fármaco tem tendência dose-dependente.

Efeitos renais: em pacientes tratados com rosuvastatina, foi observada proteinúria, detectada por tiras de teste, na maior parte de origem tubular. Foi observada uma variação dos valores de proteinúria, desde ausência ou vestígios até um resultado ++ ou superior, em < 1% dos pacientes em determinado momento durante o tratamento com 10 mg e 20 mg, e em aproximadamente 3% dos pacientes tratados com 40 mg. Com a dose de 20 mg, foi observada uma variação menor, desde ausência ou vestígios até um resultado +. Na maioria dos casos, a proteinúria diminui ou desaparece espontaneamente com a continuação da terapêutica. Até ao momento, a análise de dados provenientes de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização não identificou uma associação causal entre a proteinúria e doença renal aguda ou progressiva.

Hematúria tem sido observada em pacientes tratados com rosuvastatina e os dados de estudos clínicos demonstram que a ocorrência é baixa.

Efeitos musculoesqueléticos: têm sido relatados efeitos musculoesqueléticos, p. ex. mialgia, miopatia (incluindo miosite) e, raramente, rabdomiólise com ou sem insuficiência renal aguda, em pacientes tratados com rosuvastatina em todas as doses, em particular, com doses > 20 mg.

Em pacientes tratados com rosuvastatina, foi observado um aumento dos níveis de CK relacionados com a dose; na maioria dos casos, essa elevação foi leve, assintomática e transitória. Se os níveis de CK forem elevados (> 5xLSN), o tratamento deve ser interrompido (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Efeitos hepáticos: assim como outros inibidores da HMG-CoA redutase, um aumento das transaminases relacionado com a dose foi observado em um pequeno número de pacientes tomando rosuvastatina; os casos foram leves, assintomáticos e transitórios em sua maioria.

Foram relatados os seguintes eventos adversos com algumas estatinas:
− Disfunção sexual
− Casos excecionais de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de longa duração (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)
A taxa de notificação de rabdomiólise, eventos renais graves e eventos hepáticos graves (consistindo principalmente no aumento das transaminases hepáticas) é superior com a dose de 40 mg de rosuvastatina.

Valores laboratoriais
Em estudos clínicos controlados em monoterapia, a incidência de aumentos clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST ≥ 3X LSN, consecutivos) foi semelhante entre a ezetimiba (0,5%) e o placebo (0,3%). Em estudos de administração concomitante, a incidência foi de 1,3% para pacientes tratados com ezetimiba administrada

concomitante com uma estatina e de 0,4% para pacientes tratados com uma estatina em monoterapia. Estes aumentos foram geralmente assintomáticos, não associados a colestase e retomaram os valores basais após interrupção da terapêutica ou com a continuação do tratamento (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
Em estudos clínicos, foi reportado CPK >10 X LSN para 4 de 1.674 (0,2%) pacientes que receberam ezetimiba em monoterapia *versus* 1 de 786 (0,1%) pacientes que receberam placebo, e para 1 de 917 (0,1%) pacientes medicados concomitantemente com ezetimiba e uma estatina *versus* 4 de 929 (0,4%) pacientes que receberam estatina em monoterapia. Não houve excesso de miopatia ou rabdomiólise associadas à ezetimiba em comparação com o braço de controle relevante (placebo ou estatina em monoterapia) (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

População pediátrica
A segurança e eficácia de ROSUCOR®EZE em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas (vide PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS).

Rosuvastatina: as elevações da creatina quinase > 10xLSN e os sintomas musculares após exercício ou aumento da atividade física foram observados mais frequentemente em estudos clínicos de 52 semanas em crianças e adolescentes em comparação com adultos. Em outros aspetos, o perfil de segurança de rosuvastatina foi semelhante em crianças e adolescentes quando comparado com adultos.

Ezetimiba:
Pacientes pediátricos (6 a 17 anos de idade)
Em um estudo que envolveu pacientes pediátricos (6 a 10 anos de idade), com hipercolesterolemia familiar ou não familiar heterozigótica (n = 138), foram observadas elevações de ALT e/ou AST (≥ 3X LSN, consecutivos) em 1,1% (1 paciente) dentre os pacientes tratados com ezetimiba em comparação com 0% no grupo do placebo. Não ocorreram elevações da CPK (≥ 10X LSN). Não foram relatados casos de miopatia.

Em um estudo separado, envolvendo pacientes adolescentes (10 a 17 anos de idade), com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (n = 248), foram observadas elevações de ALT e/ou AST (≥3X LSN, consecutivos) em 3% (4 pacientes) dentre os pacientes tratados com ezetimiba/sinvastatina em comparação com 2% (2 pacientes) no grupo de sinvastatina em monoterapia; estes valores foram de 2% (2 pacientes) e de 0%, respetivamente, para a elevação da CPK (≥ 10X LSN). Não foram relatados casos de miopatia. Estes ensaios não foram adequados para comparação de reações adversas medicamentosas raras.

Resumo das informações de segurança - estudos clínicos
A associação de rosuvastatina com ezetimiba é geralmente bem tolerada. No estudo ACTE não foram relatadas reações adversas graves com a associação, enquanto nos estudos GRAVITY e EXPLORER, 5 das 117 e 4 das 77 reações adversas foram graves nos grupos que receberam a associação, respectivamente.
As reações adversas dos 3 estudos foram compiladas e classificadas conforme frequência de ocorrência como muito comuns (≥ 1/10), comuns (≥1/100, <1/10); incomuns (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muito raras (<1/10.000).

Reações comuns: mialgia, nasofaringite, influenza, angina instável, artralgia, tonturas, bronquite, infecção do trato respiratório alto, elevação da ALT, hematúria, cefaleia, contrações musculares involuntárias, náusea.

Reações incomuns: angina pectoris, abcesso *Staphylococcus*, câncer do cólon, ataque isquêmico transitório, edema periférico, distensão abdominal, dor abdominal, obstipação, boca seca, dermatite, eczema, elevação de creatinina, proteinúria.

Podem ocorrer outras reações adversas, descritas com o uso isolado de rosuvastatina ou ezetimiba: astenia, constipação, vertigem, dor abdominal, prurido, exantema, urticária, miosite, reações de hipersensibilidade, rabdomiólise, pancreatite, icterícia, hepatite, perda de memória, trombocitopenia, miopatia necrosante imunomediada, neuropatia periférica, depressão, distúrbios do sono, ginecomastia e diarreia.

Atenção: Este produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0108
Farmacêutica Responsável: Dra. Ana Carolina P. Forti – CRF-SP nº 47.244

Fabricado por:
Atlantic Pharma – Produções Farmacêuticas, S.A
Sintra - Portugal

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 aprovada pela Anvisa em 22/05/2023.

SAC: 0800.7708818

BU-01