

TREZETE

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Comprimidos Revestidos

5 mg + 10 mg

10 mg + 10 mg

20 mg + 10 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009 e Novas Normas do Marco Regulatório/2022

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TREZETE

rosuvastatina cálcica + ezetimiba

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 5 mg + 10 mg: embalagens com 10 ou 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 10 mg + 10 mg: embalagens com 10, 30 ou 60 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 20 mg + 10 mg: embalagens com 10, 30 ou 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Trezete 5 mg + 10 mg contém:

rosuvastatina cálcica.....5,2 mg

(equivalente a 5 mg de rosuvastatina base)

ezetimiba.....10 mg

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, povidona, dióxido de titânio, álcool polivinílico, macrogol, talco e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de Trezete 10 mg + 10 mg contém:

rosuvastatina cálcica.....10,4 mg

(equivalente a 10 mg de rosuvastatina base)

ezetimiba.....10 mg

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, povidona, dióxido de titânio, álcool polivinílico, macrogol, talco, amarelo de quinolina e amarelo de crepúsculo.

Cada comprimido revestido de Trezete 20 mg + 10 mg contém:

rosuvastatina cálcica.....20,8 mg

(equivalente a 20 mg de rosuvastatina base)

ezetimiba.....10 mg

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, povidona, dióxido de titânio, álcool polivinílico, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Trezete deve ser usado 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 Trezete 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

O estudo ACTE é um estudo clínico multicêntrico, de seis semanas, randomizado, duplo-cego e de grupo paralelo que avaliou a segurança e eficácia de ezetimiba 10 mg/dia associada a dose estável de rosuvastatina versus titulação da dose de rosuvastatina de 5 para 10 mg/dia ou 10 para 20 mg/dia. Foram incluídos 440 pacientes com risco moderadamente alto/alto de doença coronariana, sendo 197 no grupo rosuvastatina 5 mg e 243 no grupo rosuvastatina 10 mg, para avaliar os efeitos dessas combinações sobre os parâmetros lipídicos. As combinações dos medicamentos se demonstraram mais eficazes em controlar o perfil lipídico em relação à estatina isoladamente (Tabela 1). Dados agrupados demonstraram que a ezetimiba adicionada à rosuvastatina nas doses de 5 mg ou 10 mg apresentaram os melhores resultados em termos de melhora nos parâmetros lipídicos em indivíduos com colesterol LDL elevado e com risco moderado/alto de doença coronariana.

Tabela 1: Porcentagem de alteração nos parâmetros lipídicos e proteína C reativa de alta sensibilidade em relação ao basal na semana 6 na população completa do conjunto de análises

Parâmetro	Porcentagem de alteração em relação ao basal*						Diferença de tratamento†		
	Estrato I (R5)		Estrato II (R10)		Agrupado		Estrato I	Estrato II	Agrupado
	R5 + EZ10 (n=98) [‡]	R10 (n=96) [‡]	R10 + EZ10 (n=121) [‡]	R20 (n=121) [‡]	Todos R5,10 + EZ10 (n=219) [‡]	Todos R10,20 (n=217) [‡]	R5 + EZ10 vs R10	R10 + EZ10 vs R20	Todos R + EZ10 vs todos R
Colesterol lipoproteína de baixa densidade	-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 lipoproteína de não alta densidade	-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
Apolipoproteína B	-11,8	-5,2	-15,7	-4,0	-13,8	-4,4	-6,6 [‡]	-11,6 [§]	-9,4 [§]
Colesterol lipoproteína de alta densidade	-2,7	1,8	1,6	1,9	-0,5	1,7	-4,5 [¶]	-0,3	-2,1
Apolipoproteína AI	2,5	0,3	0,0	1,0	-1,2	0,6	-2,8	-1,0	-1,8
Colesterol lipoproteína de baixa densidade/colesterol lipoproteína de alta densidade	-13,8	-5,8	-24,1	-6,3	-19,4	-6,2	-7,9 [‡]	-17,8 [§]	-13,2 [§]
Total/colesterol lipoproteína de alta densidade	-5,5	-4,1	-14,9	-4,3	-10,7	-4,2	-1,4	-10,6 [§]	-6,4 [§]
Colesterol lipoproteína de não alta densidade/colesterol lipoproteína de alta densidade	-7,1	-5,1	-20,8	-5,1	-14,6	-5,1	-2,0	-15,7 [§]	-9,5 [§]
Apolipoproteína B/apolipoproteína 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 triglicérides e proteína C reativa de alta sensibilidade, os dados foram transformados em log e a média dos mínimos quadrados calculada usando a retrotransformação por meio da exponenciação dos mínimos quadrados baseados em modelo, significando dados transformados em log.

† As diferenças nos valores médios dos mínimos quadrados 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 triglicérides e proteína C reativa de alta sensibilidade, os valores médios da diferença nos mínimos quadrados são determinados a partir da diferença nos mínimos quadrados médios baseados em modelos transformados de retorno.

‡ 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 nominalmente significativo devido a uma diferença de tratamento não significativa observada para a população em geral.

¶ p<0,001; † p<0,01; ‡ p<0,05 para diferença especificada entre tratamentos.

Todos os R5,10 + EZ10 = rosuvastatina 5 ou 10 mg + ezetimiba adicionais, agrupados em doses; todos os R10,20 = rosuvastatina 10 ou 20 mg, agrupados em doses

Fonte: BAYS, H. E. et al, estudo ACTE, 2011

O Estudo LANCE (Estudo clínico fase III randomizado, aberto, multicêntrico, comparativo de rosuvastatina + ezetimiba versus sinvastatina + ezetimiba, para avaliação da eficácia e segurança em pacientes de alto risco com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista) teve como objetivo primário avaliar a eficácia da associação rosuvastatina + ezetimiba em comparação com a combinação sinvastatina + ezetimiba no controle dos níveis de colesterol LDL em relação ao basal, em participantes de alto risco cardiovascular, portadores de hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista.

Os objetivos secundários do estudo foram avaliar a variação dos níveis de HDL, triglicérides, PCR e Apolipoproteína B após nove semanas de tratamento em relação aos níveis basais.

Os desfechos de eficácia considerados para a combinação de rosuvastatina + ezetimiba foram a taxa de participantes que atingiram níveis de LDL abaixo de 100mg/dL após nove semanas de tratamento e a eficácia comparativa em relação aos níveis basais para atingir níveis de LDL-c < 70 mg/dL, Colesterol não-HDL < 100 mg/dL, bem como avaliar os efeitos do tratamento sobre os níveis de HDL-C, triglicérides, Apolipoproteína B e Proteína C reativa.

O estudo compreendeu um período de quinze semanas, sendo dividido em período de triagem (uma semana), período de uniformização (no qual todos os participantes da pesquisa utilizaram monoterapia com sinvastatina 20 mg por um período de cinco semanas) e período de tratamento (no qual os participantes da pesquisa que apresentavam níveis de LDL iguais ou acima de 100mg/dL foram randomizados para um dos tratamentos em estudo (rosuvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg ou sinvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg). O tratamento com as dosagens iniciais das combinações teve duração de cinco semanas e, após quatro semanas de tratamento, os participantes que apresentavam níveis abaixo de 100mg/dL, tiveram a dosagem da medicação mantida por mais quatro semanas e os que apresentaram níveis iguais ou acima de 100 mg/dL passaram a receber as dosagens de rosuvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg ou sinvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg por um período de mais quatro semanas.

Dos 129 participantes randomizados, 66 (51,2%) receberam rosuvastatina + ezetimiba e 63 (48,8%) receberam sinvastatina + ezetimiba. No total, 117 pacientes (90,7%) concluíram as nove semanas de tratamento, sendo 59 (89,4%) e 58 (92,1%) em cada grupo, respectivamente.

Todos os participantes da pesquisa randomizados foram incluídos nas populações de segurança e intenção de tratar.

Os valores médios de CT e LDL-C antes do início do período de uniformização com sinvastatina eram de 247,88 ($\pm$ 31,95) mg/dL e 162,29 ($\pm$ 27,12) mg/dL.

Os valores basais para o início do período de tratamento com as combinações foram considerados a partir do final do período de uniformização com o uso de sinvastatina, sendo a média dos valores de LDL-C 124,79 ($\pm$ 19,97) mg/dL para o grupo randomizado para rosuvastatina + ezetimiba (R/E) e 121,27 ($\pm$ 17,03) mg/dL para o grupo randomizado para sinvastatina + ezetimiba (S/E).

O tratamento com as combinações fixas teve a duração de 9 semanas, sendo que nas primeiras 4 semanas foram utilizadas as dosagens de rosuvastatina 10 mg/ezetimiba 10 mg ou sinvastatina 20 mg/ezetimiba 10 mg administradas uma vez ao dia. Na análise descritiva, após 4 semanas de uso das combinações, o valor médio de LDL-C no grupo R/E foi 75,03 ($\pm$ 20,91) mg/dL e 87,98 ($\pm$ 23,44) mg/dL, no grupo S/E.

Aumento de dosagem em função da não obtenção de meta de LDL < 100 mg/ml foi necessário em 6 pacientes no grupo R/E e 19 pacientes no grupo S/E, utilizando-se rosuvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg e sinvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg por mais 4 semanas, sendo a média de LDL-C na semana 9 do estudo de 76,25 ($\pm$ 23,79) mg/dL e 89,34 ($\pm$ 23,36) mg/dL, respectivamente para os grupos.

	NÍVEL MÉDIO DE LDL-C BASAL(mg/dL)	MÉDIA DE LDL-C APÓS SINVASTATINA 20mg/dia (mg/dL)	MÉDIA DE LDL-C APÓS 4 SEMANAS (mg/dL)	MÉDIA DE LDL-C APÓS 9 SEMANAS (mg/dL)
R/E	162,3($\pm$ 27,1)	124,8($\pm$ 19,9)	74,2 * $\pm$ (20,9) *	75,3 ($\pm$ 23,8)**
S/E		121,3($\pm$ 17,0)	85,6 ($\pm$ 23,4)	86,6($\pm$ 23,4)

Redução dos níveis de LDL-C.

R/E: rosuvastatina + ezetimiba

S/E: sinvastatina + ezetimiba

* p = 0,0005

**p = 0,0006

A variação absoluta dos níveis de LDL-C do período de uniformização com sinvastatina (semana -3) até o final do estudo com o uso das combinações foi de 86,78 ($\pm$ 38,66) mg/dL e 72,54 ($\pm$ 34,50) mg/dL para os grupos R/E e S/E respectivamente.

Na avaliação dos percentuais médios absolutos totais de redução de LDL-C, as variações totais foram de -51,3 % e -43,3%, respectivamente para as combinações R/E e S/E.

A estimativa de mínimos quadrados da variação do valor final de LDL-C em relação ao basal (LDL_{final}/LDL_{basal}) mostrou que a combinação R/E proporcionou uma redução nos níveis de LDL-C, em média, 15% (IC95%: 6,1%; 22,2%) maior em relação à combinação S/E e uma redução média dos níveis de LDL-C de -39,5% (IC 95%: -44%; -35%) para o grupo R/E e -29,1% (IC95%: -34%; -24%) para o grupo S/E, sendo a diferença entre os grupos de -10,3% (IC95%: (-17%; -4,0%).

A média ajustada de LDL-C ao longo das semanas de tratamento mostrou um valor 13% menor na semana 4 do estudo para o grupo R/E em relação ao grupo S/E (p = 0,0005), com resultados semelhantes sendo observados na semana 9 (p = 0,0006).

A meta de LDL-C < 100 mg/dL foi atingida por 84,8% dos pacientes no grupo R/E em comparação a 68,2% no grupo sinvastatina/ezetimiba após 4 semanas (p = 0,0257) e em 81,2% versus 73,0%, respectivamente, após 9 semanas (p = 0,23). A obtenção da meta de LDL-C < 70 mg/dL foi obtida em proporção significativamente superior para o grupo R/E tanto na semana 4 (45,4% versus 15,9%, p = 0,003) como na semana 9 (40,9% versus 15,9%, p = 0,0017).

Na semana 4, observou-se que o nível médio de Apolipoproteína B para o grupo R/E foi 13% menor em relação ao nível do grupo S/E (p = 0,0005) e o nível médio de colesterol não HDL-C foi 12% menor, respectivamente para os grupos.

O estudo EXPLORER investigou a eficácia e segurança da rosuvastatina 40 mg isoladamente ou em combinação com ezetimiba 10 mg em pacientes com alto risco de doença cardíaca coronariana. Quatrocentos e sessenta e nove pacientes foram aleatoriamente designados para tratamento com rosuvastatina isoladamente ou em combinação com ezetimiba por 6 semanas. O desfecho primário foi o percentual de pacientes que atingiram a meta de colesterol LDL (< 100 mg/dL) do Painel do Grupo americano de Tratamento Adulto (ATP III) na semana 6. Os desfechos secundários incluíram a porcentagem de pacientes que atingiram a meta ATPIII de lipoproteína não-HDL (colesterol não HDL < 130 mg/dL e colesterol LDL 100 mg/dl quando o valor basal de triglicérides fosse $\geq$ 200 mg/dL); as metas Europeias 2003 de colesterol LDL (< 2,5 ou 3,0 mmol/L [< 100 ou 115 mg/dL], dependendo da categoria de risco); as metas Europeias 2003 combinadas para colesterol LDL e colesterol total (CT) (colesterol LDL < 2,5 ou 3,0 mmol/L [< 100 ou 115 mg/dL] e CT < 4,5 ou 5,0 mmol/L [< 175 ou 190 mg/dL], dependendo da categoria de risco); e alteração percentual desde a linha de base no colesterol LDL, colesterol HDL, CT, TG, colesterol não-HDL, proporções lipídicas (colesterol LDL/HDL, CT/colesterol HDL e colesterol não-HDL/HDL), Apolipoproteína A-I, Apolipoproteína B, proporção de Apolipoproteína B/Apolipoproteína A-I e alterações na proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as), e parâmetros de segurança e tolerabilidade na semana 6.

Como resultado, significativamente mais pacientes recebendo rosuvastatina/ezetimiba do que a rosuvastatina isolada atingiram a meta ATP III de colesterol LDL (< 100 mg/dL, 94,0% vs 79,1%, $p < 0,001$) e a meta de colesterol LDL (< 70 mg/dL) para pacientes de muito alto risco (79,6% vs 35,0%, $p < 0,001$) na semana 6. A combinação de rosuvastatina/ezetimiba reduziu o colesterol LDL significativamente mais do que a rosuvastatina (-69,8% vs. -57,1%, $p < 0,001$). As metas ATP III para colesterol não-HDL e LDL para pacientes com triglicérides (TG) ≥ 200 na linha de base (88 pacientes [37,4%] no grupo da terapia combinada; 80 pacientes [34,8%] no grupo da monoterapia) foram alcançadas em significativamente maior porcentagem de pacientes no grupo da terapia combinada que no da monoterapia ($p < 0,001$).

Adicionalmente, na semana 6, significativamente mais pacientes de muito alto risco (196 no grupo da terapia combinada e 197 no grupo da monoterapia) atingiram a meta opcional de colesterol LDL de < 70 mg/dL (79,6 % vs. 35,0%, $p < 0,001$). Significativamente mais pacientes alcançaram ambas as metas atualizadas (colesterol não-HDL < 100 mg/dL e LDL < 70 mg/dL, ou não-HDL < 130 mg/dL e LDL < 100 mg/dL, dependendo da categoria de risco, para pacientes com TG ≥ 200 mg/dL na linha de base) com a terapia combinada do que com a monoterapia (79,5% vs. 27,5%, $p < 0,001$).

As análises de acordo com as metas Europeias 2003 de colesterol LDL (colesterol LDL $< 2,5$ ou $3,0$ mmol/L [< 100 ou 115 mg/dL] dependendo da categoria de risco) e as metas combinadas de colesterol LDL e TC (colesterol LDL $< 2,5$ ou $3,0$ mmol/L [< 100 ou 115 mg/dL] e TC $< 4,5$ ou $5,0$ mmol/L [< 175 ou 190 mg/dL], respectivamente, dependendo da categoria de risco) indicaram que uma porcentagem significativamente maior de pacientes no grupo de terapia combinada atingiu a meta em comparação com aqueles no grupo de monoterapia na semana 6 (93,6% vs 74,3% de colesterol LDL e TC 90,6% vs 68,3%, $p < 0,001$ para ambos).

Às 6 semanas, o colesterol LDL diminuiu para 56,9 e 81,5 mg/dL nos grupos de combinação e monoterapia, respectivamente. Reduções percentuais significativamente maiores nos níveis de colesterol LDL foram alcançadas com a terapia combinada do que com a monoterapia (percentagem média de redução -69,8% vs -57,1%, $p < 0,001$). Significativamente ($p < 0,001$) maiores diminuições em CT, colesterol não-HDL e TGs foram observadas também na semana 6 no grupo de terapia combinada em comparação com o grupo de monoterapia. Ambos os tratamentos aumentaram o colesterol HDL de forma semelhante na semana 6. As taxas de colesterol LDL/HDL, colesterol CT/HDL e colesterol não-HDL/HDL diminuíram significativamente mais em pacientes que receberam terapia combinada do que naqueles recebendo monoterapia (todos $p < 0,001$). O valor médio da semana 6 para a relação colesterol LDL/HDL foi 1,1. Diminuições significativas da Apolipoproteína B e da proporção Apolipoproteína B/Apolipoproteína A-I foram observadas no grupo de terapia combinada em comparação com o grupo de monoterapia ($p < 0,001$ para ambos). A Apolipoproteína A-I aumentou 3,2% e 1,6% nos grupos de terapia combinada e monoterapia, respectivamente ($p < 0,202$).

Após 6 semanas de tratamento, a redução percentual mediana em hs-CRP foi significativamente maior com a terapia combinada do que com a monoterapia (-46,4% vs -28,6%, $p < 0,001$). Dos 183 pacientes com hs-CRP mediana > 3 mg/L na linha de base (90 no grupo de terapia combinada, 93 no grupo da monoterapia), uma proporção mais elevada dos pacientes tratados com a terapia combinada do que com monoterapia alcançaram hs-CRP < 3 mg/L (56,7% vs 37,6%) e < 1 mg/L (14,4% vs 6,5%). Ambos os tratamentos foram bem tolerados. A rosuvastatina 40 mg foi eficaz na melhora do perfil lipídico aterogênico nessa população de alto risco. A combinação de rosuvastatina com ezetimiba melhorou a redução do colesterol LDL e permitiu que mais pacientes atingissem as metas de colesterol LDL. Concluiu-se que a rosuvastatina associada à ezetimiba pode melhorar o manejo de pacientes de alto risco que não conseguem atingir a meta em monoterapia com estatina na dose máxima.

O estudo GRAVITY comparou eficácia, segurança e efeito sobre biomarcadores de rosuvastatina 10 ou 20 mg associada à ezetimiba 10 mg (RSV10/EZE10 e RSV20/EZE10) com sinvastatina 40 mg ou 80 mg associada à EZE10 (SIM40/EZE10 e SIM80/EZE10) em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) ou risco equivalente a DAC. Após interrupção da terapia hipolipemiante vigente seguida de uma fase de adaptação dietética do estudo, os pacientes ($n = 833$) elegíveis para inclusão na fase de tratamento randomizado, cujos requisitos foram LDL-C em jejum de 130 a < 220 mg/dL ($3,4$ a $< 5,7$ mmol/L) e triglicérides em jejum (TG) < 400 mg/dL ($4,5$ mmol/L), receberam aleatoriamente um dos quatro tratamentos monoterápicos por 6 semanas, rosuvastatina 10 ou 20 mg, sinvastatina 40 ou 80 mg (1:1:1:1). Em seguida, ezetimiba 10 mg foi adicionada ao tratamento com estatina na mesma dose (RSV10/EZE10, RSV20/EZE10, SIM40/EZE10 ou SIM80/EZE10) por mais 6 semanas. O desfecho primário foi a alteração do LDL-C, após 12 semanas. Além disso, alterações em biomarcadores relacionados à síntese (lanosterol), metabolismo (colesterol livre) e absorção (b-sitosterol) de colesterol, síntese de ácidos biliares (7- α -hidroxi-4-colesten-3-ona [C4]) e aterosclerose (concentração e atividade de 7-cetocolesterol e fosfolipase A2 associada a lipoproteína [Lp-PLA2]).

Como resultado, RSV20/EZE10 reduziu o LDL-C a partir da linha de base em 63,5% vs. reduções de 55,2-57,4% alcançadas com SIM40/EZE10 ou SIM80/EZE10, respectivamente ($p < 0,001$). As reduções de LDL-C com RSV10/EZE10 (59,7%) foram significativamente maiores ($p = 0,002$) vs. SIM40/E10. Quando comparada à estatina em monoterapia, novas reduções de LDL-C de ~ 10% -14% foram obtidas com a adição de ezetimiba.

Uma proporção significativamente maior ($p \leq 0,007$) dos pacientes atingiu a meta de LDL < 100 mg/dL e < 70 mg/dL com RSV20/EZE10 (95,6% e 77,0%, respectivamente) do que com qualquer dose de sinvastatina com ezetimiba (87,4-88,6% e 55,3-67,7%, respectivamente). A proporção de pacientes que atingiram o objetivo de LDL-C < 100 mg/dL foi significativamente maior com RSV10/EZE10 (93,3%) vs. SIM40/EZE10 ($p = 0,03$).

Com a terapia combinada, os níveis de HDL-c aumentaram em relação aos valores basais em 3,9% e 7,5% entre os grupos, com aumentos significativos ($p < 0,05$) observados com RSV20/EZE10 vs. qualquer uma das doses de sinvastatina com ezetimiba. RSV20/EZE10 resultou em significativamente ($p < 0,001$) maiores reduções nos níveis de CT, TG, colesterol não-HDL e ApoB e nas razões CT/HDL, LDL/HDL, não-HDL/HDL e ApoB/ApoA-I vs. qualquer uma das doses de sinvastatina com ezetimiba. Reduções nesses parâmetros também foram significativamente ($p < 0,05$) maiores com RSV10/EZE10 vs. SIM40/EZE10. Todos os tratamentos resultaram em reduções médias do nível de hsCRP a partir da linha de base. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas alterações da ApoA-I ou hsCRP.

A análise opcional de biomarcadores incluiu 542 pacientes. Os níveis de biomarcadores basais foram semelhantes entre os grupos. Significativas ($p < 0,05$) reduções a partir da linha de base ao fim de 6 semanas em monoterapia foram observados em todos os grupos para lanosterol, 7-cetocolesterol, colesterol livre e concentração e atividade de Lp-PLA2 e C4 com ambas as doses de rosuvastatina; as alterações a partir da linha de base para monoterapia em β -sitosterol não foram significativas para qualquer grupo de tratamento. As reduções médias da linha de base com a terapia combinada foram numericamente maiores para a maioria dos biomarcadores ao final das monoterapias, exceto para C4 e lanosterol. Reduções do fim da monoterapia ao fim da terapia combinada foram significativas ($p \leq 0,002$) para todos os grupos de tratamento para 7-cetocolesterol (exceto para RSV20/EZE10), β -sitosterol, colesterol livre e atividade e concentração de Lp-PLA2. Não houve reduções significativas do final da monoterapia para o final da terapia combinada para C4 e lanosterol. Todos os tratamentos foram bem tolerados. Concluiu-se que a coadministração de rosuvastatina 10 ou 20 mg e ezetimiba 10 mg alcançou melhora significativa nos perfis lipídicos de pacientes de alto risco, quando comparado com simvastatina 40 ou 80 mg associada à ezetimiba 10 mg.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAYS, H. E. et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus uptitration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). The American Journal of Cardiology, v. 108, n. 4, p. 523-30, 2011.

BALLANTYNE, Christie M. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). The American journal of cardiology, v. 99, n. 5, p. 673-680, 2007.

BALLANTYNE, Christie M. et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: results of the GRAVITY randomized study. Atherosclerosis, v. 232, n. 1, p. 86-93, 2014.

Clinical study report NCT01420549: Efficacy and Safety of FDC in HighRisk Patients with Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia (LANCET).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

a) rosuvastatina

Mecanismo de ação: a rosuvastatina é um seletivo e potente inibidor competitivo da HMG-CoA redutase, a enzima que limita a taxa de conversão da 3-hidroxi-3- metilglutaril coenzima A para mevalonato, um precursor do colesterol. Os triglicérides (TG) e o colesterol são incorporados no fígado à Apolipoproteína B (ApoB), e liberados no plasma como lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), para serem distribuídos nos tecidos periféricos. As partículas VLDL são ricas em triglicérides. A lipoproteína de baixa densidade (LDL), rica em colesterol, é formada a partir de VLDL e captada principalmente através do receptor de LDL de alta afinidade no fígado.

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

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

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

b) ezetimiba

Mecanismo de ação: a ezetimiba pertence a uma nova classe de compostos hipolipemiantes que inibem de forma seletiva a absorção intestinal de colesterol e de fitosteróis relacionados. A ezetimiba é ativo e potente por via oral e apresenta mecanismo de ação exclusivo, que difere de outras classes de compostos redutores do colesterol (por exemplo, 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).

Propriedades farmacocinéticas

a) rosuvastatina

Absorção: a rosuvastatina é administrada por via oral na forma ativa, com picos de níveis plasmáticos ocorrendo 5 horas após a administração. a absorção aumenta linearmente com a faixa de dose. A meia-vida é de 19 horas e não aumenta com a elevação da dose.

Distribuição: a biodisponibilidade absoluta é de 20%. Há um acúmulo mínimo com dose única diária repetida. Aproximadamente 90% da rosuvastatina liga-se às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina.

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

Mais de 90% da atividade inibitória para a HMG-CoA redutase circulante é atribuída ao princípio ativo.

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

Populações especiais

Idade e sexo: não houve efeito clinicamente relevante associado à idade ou sexo na farmacocinética da rosuvastatina em adultos. A farmacocinética da rosuvastatina em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foi similar à de voluntários adultos.

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

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

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

Polimorfismos genéticos: a disponibilidade dos inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo a rosuvastatina, envolve OATP1B1 e as proteínas transportadoras BCRP.

Em pacientes com polimorfismos genéticos em SLCO1B1 (OATP1B1) e/ou ABCG2 (BCRP) existe um risco de maior exposição à rosuvastatina. Polimorfismos individuais de SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA estão associados com uma exposição (AUC) à rosuvastatina aproximadamente 1,6 ou 2,4 vezes maior, respectivamente, em comparação com os genótipos SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC.

b) ezetimiba

Absorção: após administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e extensivamente conjugada a um glicuronídeo fenólico farmacologicamente ativo (glicuronídeo da ezetimiba), cujas concentrações plasmáticas máximas (C_{máx}) médias ocorrem em 1 a 2 horas. Já para a ezetimiba, estas concentrações são atingidas 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 teores de gorduras baixos ou altos) não exerceu qualquer efeito sobre a biodisponibilidade oral da ezetimiba.

Distribuição: a ezetimiba e o glicuronídeo da ezetimiba estão 99,7% e 88% a 92% ligadas 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 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 20 mg de (¹⁴C) ezetimiba a seres humanos, a ezetimiba total respondeu por cerca de 93% da radioatividade plasmática total. Aproximadamente 78% e 11% da carga radioativa administrada foram recuperados 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.

Populações especiais

Pacientes pediátricos: a absorção e o metabolismo da ezetimiba são semelhantes em crianças e adolescentes (10 a 18 anos de idade) e adultos. Com base na ezetimiba total, não há diferenças farmacocinéticas entre adolescentes e adultos. Não estão disponíveis dados de farmacocinética na população pediátrica com menos de 10 anos de idade. A experiência clínica em pacientes pediátricos e adolescentes (idades entre 9 e 17 anos) é limitada aos pacientes com HFHo (Hipercolesterolemia familiar homozigótica) ou sitosterolemia.

Pacientes idosos: as concentrações plasmáticas da ezetimiba total são, aproximadamente, 2 vezes mais elevadas nos indivíduos idosos (>65 anos de idade) em relação aos jovens (18 a 45 anos de idade). A redução de LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis em indivíduos idosos e jovens tratados com ezetimiba.

Portanto, não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos.

Insuficiência hepática: após uma única dose de 10 mg da ezetimiba, a área sob a curva (AUC) média para a ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,7 vezes em pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5 ou 6) em comparação com indivíduos saudáveis. Em um estudo de 14 dias no qual se administraram doses múltiplas (10 mg diariamente) a pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9), a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 4 vezes no 1º dia e no 14º dia em comparação com o observado em indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve. Uma vez que os efeitos da exposição aumentada à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (escore de Child-Pugh > 9) são desconhecidos, a ezetimiba não é recomendada para esses pacientes (vide item “5. Advertências e precauções”).

Insuficiência renal: após a administração de uma única dose de 10 mg de ezetimiba a pacientes com doença renal grave (n = 8; clearance de creatinina médio < 30 mL/min/1,73 m²), a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vezes quando comparada àquela de indivíduos saudáveis (n = 9); esse resultado não é considerado clinicamente relevante. Não é necessário ajuste posológico para pacientes com disfunção renal.

Neste mesmo estudo, a exposição à ezetimiba total de um paciente submetido a transplante renal e que estava recebendo múltiplas medicações, inclusive ciclosporina, foi 12 vezes maior.

Sexo: as concentrações plasmáticas da ezetimiba total são discretamente mais elevadas (< 20%) em mulheres em relação aos homens. A redução de LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis entre homens e mulheres que receberam ezetimiba. Não é necessário, portanto, ajuste posológico com base no sexo.

Raça: não foram demonstradas diferenças quanto à farmacocinética em negros e caucasianos com base em uma metanálise de estudos de farmacocinética.

Dados de segurança pré-clínica

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Trezete é contraindicado para:

- Pacientes com hipersensibilidade a qualquer dos componentes da medicação;
- Pacientes com doença hepática ativa; incluindo elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas e qualquer elevação das transaminases séricas que exceda 3 vezes o limite superior do normal (LSN);
- Pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²);
- Pacientes com miopatia;
- Pacientes que fazem uso de ciclosporina;
- Durante a gravidez, na lactação, e para mulheres com potencial de engravidar que não estão usando métodos contraceptivos apropriados.

Categoria de risco na gravidez: X.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Fígado: como para os inibidores da HMG-CoA redutase quando em uso isolado, Trezete deve ser usado com cautela em pacientes que consomem quantidades excessivas de álcool e/ou que tenham uma história de doença hepática.

A coadministração de ezetimiba com estatina pode levar a elevações consecutivas das transaminases (≥ 3 vezes o LSN). É recomendado que os testes de enzimas hepáticas sejam realizados antes e por 12 semanas após o início da terapia e no caso de qualquer elevação da dose, e depois periodicamente (por exemplo, semestralmente).

Uma vez que os efeitos da maior exposição à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave são desconhecidos, Trezete não é recomendado para uso nestes pacientes (vide item “3. Características farmacológicas”). Não é necessário ajuste de dose na insuficiência hepática leve.

Sistema musculoesquelético: inibidores da HMG-CoA redutase estão associados a efeitos musculoesqueléticos, como mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiólise em pacientes tratados com rosuvastatina isolada.

Em estudos clínicos, a incidência de CPK > 10 vezes o LSN (Limite Superior da Normalidade) foi de 0,2% para ezetimiba versus 0,1% para o placebo, e de 0,1% para ezetimiba coadministrado com uma estatina versus 0,4% para as estatinas isoladamente. Porém, na experiência pós-comercialização com ezetimiba foram relatados casos de miopatia e rabdomiólise, independentemente de causalidade.

Assim como outros inibidores da HMG-CoA redutase, com a rosuvastatina, a frequência de rabdomiólise no uso pós-comercialização é maior com as doses mais altas administradas.

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

Em alguns casos, estatinas podem induzir ou agravar a miastenia gravis ou miastenia ocular (ver o item “9. Reações Adversas”). Há inclusive relatos de recorrência quando a mesma estatina ou uma diferente é administrada. Trezete, deve ser usado com cautela em pacientes com essas condições e deve ser descontinuado se quadros de miastenia forem induzidos ou agravados com o uso desse medicamento.

Nos estudos com a rosuvastatina não houve evidência de aumento de efeitos musculoesqueléticos na administração concomitante com qualquer terapia. Entretanto, foi observado um aumento da incidência de miosite e miopatia em pacientes que estavam recebendo outros inibidores da HMG-CoA redutase junto com derivados do ácido fibríco, incluindo genfibrozila, ácido nicotínico, antifúngicos do grupo azóis e antibióticos macrolídeos. Rabdomiólise foi relatada muito raramente na monoterapia com ezetimiba isolada e muito raramente com a adição de ezetimiba a agentes conhecidos por estarem associados ao risco aumentado de rabdomiólise. Todos os pacientes que iniciam a terapia com Trezete devem ser alertados do risco de miopatia e devem relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. Trezete deve ser imediatamente descontinuado se houver suspeita ou for comprovada a miopatia. A presença destes sintomas e um nível de creatina fosfoquinase (CPK) > 10 vezes o Limite Superior da Normalidade indica miopatia.

Trezete deve ser prescrito com precaução em pacientes com fatores de predisposição para miopatia, tais como, insuficiência renal, idade avançada e hipotireoidismo, ou situações em que pode ocorrer um aumento nos níveis plasmáticos do medicamento (vide item “3. Características farmacológicas” e item “6. Interações medicamentosas”).

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

Pâncreas: há citações na literatura de aumento de 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.

Diabetes mellitus: assim como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foi observado em pacientes tratados com rosuvastatina isolada um aumento dos níveis de HbA1c e de glicose sérica e, em alguns casos, estes aumentos podem exceder o limiar para o diagnóstico do diabetes, principalmente em pacientes com alto risco de para o desenvolvimento do diabetes *mellitus* (vide “9. Reações adversas”).

Doença pulmonar intersticial: foram relatados casos excepcionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente com terapia a longo prazo, podendo apresentar dispneia, tosse não produtiva e deterioração da saúde geral (fadiga, perda de peso e febre). Caso haja suspeita de que um paciente desenvolveu doença pulmonar intersticial, a terapia com Trezete deve ser descontinuada.

Miopatia secundária a outros agentes hipolipemiantes: pacientes que desenvolveram miopatia induzida por outras estatinas ou ezetimiba não devem receber Trezete.

Raça: estudos de farmacocinética mostraram um aumento na exposição à rosuvastatina em pacientes descendentes asiáticos comparados com pacientes caucasianos (vide item “8. Posologia e modo de usar” e “3. Características farmacológicas”). Metanálise de estudos farmacocinéticos da ezetimiba não mostra diferenças farmacocinéticas entre negros e caucasianos.

Ácido fusídico: na terapia com ácido fusídico (vide “6. Interações medicamentosas”) existe risco de lesão muscular e de rabdomiólise. Eventos musculares, incluindo rabdomiólise, foram relatados na experiência pós-comercialização com a administração concomitante de rosuvastatina e do ácido fusídico. O tratamento com Trezete e ácido fusídico deve ser evitado.

Fibratos: a coadministração de Trezete com fibratos, não foi estudada. Portanto, a coadministração de Trezete e fibratos não é recomendada (vide item “6. Interações medicamentosas”).

Varfarina: se Trezete for acrescentado à terapia com varfarina ou outro anticoagulante cumarínico, a Razão Normalizada Internacional (RNI) deve ser adequadamente monitorada (vide item “6. Interações medicamentosas”).

Ciclosporina: deve-se ter cautela ao prescrever Trezete para pacientes que estejam utilizando ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitoradas nesses pacientes.

Idosos: não há restrição da dose de inibidores da HMG-CoA redutase nessa faixa etária em comparação com subgrupos populacionais mais jovens. A concentração plasmática da ezetimiba total é, aproximadamente, 2 vezes mais elevada nos indivíduos idosos (> 65 anos de idade) em relação aos jovens (18 a 45 anos de idade). A redução de LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis em indivíduos idosos e jovens que recebem ezetimiba. Como a idade avançada (≥ 65 anos) é um fator predisponente para miopatia por estatina, Trezete deve ser prescrito com cautela a idosos. Não é necessário, entretanto, ajuste posológico para pacientes idosos.

Crianças e adolescentes até 17 anos de idade: não há estudos disponíveis para comprovar a segurança de uso de Trezete em população de crianças e adolescentes.

Insuficiência Renal: a doença renal leve a moderada tem pouca influência nas concentrações plasmáticas dos inibidores da HMG-CoA redutase. Com a 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 saudáveis, Trezete é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²).

Sexo: não há diferenças significativas relacionadas ao gênero em relação ao perfil farmacológico, eficácia e segurança de Trezete, de modo que não é necessário ajuste de dose em função do sexo.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: testes farmacológicos não revelaram evidências de efeito sedativo da rosuvastatina e da ezetimiba. No entanto, certas reações adversas que foram relatadas com ezetimiba podem afetar a capacidade de alguns pacientes para executar essas tarefas. As respostas individuais dos pacientes com Trezete podem variar (vide “9. Reações adversas”).

Uso durante a gravidez e lactação: a segurança de Trezete durante a gravidez e a lactação não foi estabelecida e seu uso é contraindicado durante a gravidez e lactação. Mulheres com potencial de engravidar devem usar métodos contraceptivos apropriados (vide item “4. Contraindicações”).

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

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Atenção: Contém lactose e não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas (Trezete 5 mg + 10 mg).

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, amarelo crepúsculo e amarelo de quinolina que podem, eventualmente, causar reações alérgicas (Trezete 10 mg + 10 mg).

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo que podem, eventualmente, causar reações alérgicas (Trezete 20 mg + 10 mg).

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes e por 12 semanas após o início da terapia e no caso de qualquer elevação da dose; e depois, periodicamente (por exemplo a cada semestre).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de medicamentos coadministrados com a rosuvastatina

Dados *in vitro* e *in vivo* indicam que a rosuvastatina não tem interação clinicamente significativa com o citocromo P450 (como um substrato, inibidor ou indutor). A rosuvastatina é um substrato para determinadas proteínas transportadoras, incluindo o transportador hepático de captação OATP1B1 e o transportador de efluxo BCRP. A administração concomitante de rosuvastatina com medicamentos que são inibidores destas proteínas transportadoras pode resultar em maior concentração plasmática de rosuvastatina e maior risco de miopatia. A ciclosporina pode aumentar a AUC da rosuvastatina em até 7,1 vezes, o atazanavir em 3,1 vezes, o simeprevir em 2,8 vezes, o lopinavir em 2,1 vezes, o clopidogrel em 2 vezes, a genfibrozila em 1,9 vezes, o eltrombopag em 1,6 vezes, o darunavir em 1,5 vezes, o tripanavir, a dronedarona e o itraconazol em 1,4 vezes, e a ezetimiba em 20%. Fosamprenavir/ ritonavir, aleglitazar, silimarina, fenofibrato, rifampicina, cetoconazol e fluconazol não interferem na AUC da rosuvastatina. A eritromicina, por sua vez, pode diminuir em 20% a AUC e a baicalina diminuir em 47%.

Quando for necessária a administração de TREZETE concomitante com agentes que aumentam a exposição da rosuvastatina, a dose deste componente deve ser ajustada. Por exemplo, se o risco de aumento de exposição de dose desta estatina for ≥ 2 vezes, deve-se iniciar o tratamento com 5 mg de rosuvastatina. A dose máxima diária de rosuvastatina deve ser ajustada e então a exposição esperada de rosuvastatina provavelmente não excederá aquela de uma dose diária de 40 mg de rosuvastatina quando administrada sem medicamentos que possam interagir. Por exemplo, uma dose de 5 mg de rosuvastatina com ciclosporina leva a um aumento de 7,1 vezes a exposição, uma dose de 10 mg de rosuvastatina com ritonavir/ atazanavir combinados leva a um aumento de 3,1 vezes e uma dose de 20 mg de rosuvastatina com genfibrozila a um aumento de 1,9 vezes.

Interações que requerem ajuste da dose de rosuvastatina: quando é necessária a coadministração de Trezete com outros medicamentos que conhecidamente aumentam a exposição à rosuvastatina, a dose de Trezete deve ser ajustada. Se o aumento esperado na exposição (AUC) for de aproximadamente 2 vezes ou mais, deve-se avaliar a possibilidade de iniciar o tratamento com ezetimiba e rosuvastatina separadamente, iniciando-se com uma dose de 5 mg uma vez dia de rosuvastatina e passando-se para a combinação fixa posteriormente, ajustando a dose máxima diária de rosuvastatina.

Interação com outros medicamentos

Antiácidos: a administração simultânea de rosuvastatina com uma suspensão de antiácido contendo hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio resultou em diminuição da concentração plasmática da rosuvastatina de aproximadamente 50%.

Este efeito foi reduzido quando o antiácido foi administrado 2 horas após rosuvastatina. A relevância clínica desta interação não foi estudada.

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

Efeito da rosuvastatina sobre medicamentos coadministrados

Varfarina: a farmacocinética da varfarina não é significativamente afetada após a coadministração com rosuvastatina. Entretanto, como com outros inibidores da HMGCoA redutase, a coadministração de rosuvastatina e varfarina pode resultar em um aumento da Razão Normalizada Internacional (RNI) em comparação com a varfarina isoladamente. Em pacientes em tratamento com antagonistas da vitamina K, recomenda-se a monitorização da RNI, tanto no início quanto no término do tratamento com rosuvastatina ou após ajuste de dose.

Fenofibratos/derivados do ácido fibríco: embora nenhuma interação farmacocinética entre rosuvastatina e fenofibrato tenha sido observada, uma interação farmacodinâmica pode ocorrer. A genfibrozila, o fenofibrato e outros ácidos fibrícos, incluindo o ácido nicotínico, podem aumentar o risco de miopatia quando administrados concomitantemente com inibidores da HMG-CoA redutase (vide 5. Advertências e Precauções). A coadministração de Trezete com fibratos não foi estudada e, portanto, não é recomendada. Se for necessária uma terapia simultânea, considerar utilizar a dose de 5 mg ou no máximo 10 mg de rosuvastatina e monitorar o paciente para detectar sinais e sintomas de miopatia ou rabdomiólise (dor, fraqueza ou sensibilidade muscular). Os fibratos podem aumentar a excreção biliar de colesterol, levando à colelitíase. Outra complicação potencial é a ocorrência de colecistopatia.

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 de Trezete, a dose de rosuvastatina deve ser limitada a 5 mg e de ezetimiba a 10 mg, uma vez ao dia.

Inibidores de protease: incluindo combinações de ritonavir com atazanavir, lopinavir, e/ou tipranavir, o uso concomitante de Trezete com agentes desta classe pode aumentar a exposição sistêmica à rosuvastatina e deve ser feito com cautela. A dose de rosuvastatina não deve ultrapassar 10 mg por dia e o paciente deve ser monitorado quanto à ocorrência de sintomas compatíveis com miopatia.

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

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

Efeito da interação com ezetimiba

Em estudos pré-clínicos, demonstrou-se que a ezetimiba não induz enzimas de metabolização do citocromo P450. Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente relevantes entre a ezetimiba e os medicamentos reconhecidamente metabolizados pelos citocromos P450 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. Esta 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 esta 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 10 mg de ezetimiba resultou em aumento de 3,4 vezes (variação de 2,3 a 7,9 vezes) da AUC média para a 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 13,2 mL/min/1,73 m²) 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 de 20 mg de ezetimiba diariamente durante 8 dias com uma única dose de 100 mg 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) quando comparado a uma dose única 100-mg de ciclosporina isoladamente (vide item “4. Contraindicações).

Fibratos: a segurança e a eficácia da coadministração de ezetimiba e fenofibrato foram avaliadas em estudos clínicos. Em um estudo farmacocinético, a administração concomitante do fenofibrato aumentou a concentração total de ezetimiba em aproximadamente 1,5 vezes. Esse aumento não é considerado clinicamente significativo. Devido ao componente rosuvastatina de Trezete, este não deve ser usado junto com fenofibratos. Em um estudo farmacocinético, a administração concomitante de genfibrozila aumentou a concentração total de ezetimiba em aproximadamente 1,7 vezes. Esse aumento não é considerado clinicamente significativo. 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 para os seres humanos deste achado pré-clínico seja desconhecida, a coadministração de Trezete com fibratos não é recomendada.

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

Varfarina: a administração concomitante de ezetimiba (10 mg em dose única diária) não apresentou um efeito significativo sobre a biodisponibilidade da varfarina e sobre o tempo de protrombina em um estudo de doze adultos saudáveis do sexo masculino.

Houve relatos pós-comercialização de Razão Normalizada Internacional (RNI) aumentada em pacientes que tenham ezetimiba adicionado à varfarina ou à fluindiona. A maioria desses pacientes também estava recebendo outros medicamentos (vide o item 5. Advertências e precauções).

A seguir são listadas as principais interações de rosuvastatina e ezetimiba conforme sua gravidade:

a) rosuvastatina

Interação medicamento-medicamento

Gravidade: maior

Efeito da interação: aumento da exposição à rosuvastatina com risco de aumento de efeitos adversos de miopatia e rabdomiólise.

Medicamento: simprevir, lopinavir, atazanavir, indinavir, fosamprenavir, saquinavir.

Efeito da interação: diminuição da exposição à rosuvastatina.

Medicamento: acetato de eliscarbazepina.

Efeito da interação: aumento da exposição à rosuvastatina com risco de aumento de efeitos adversos musculares como miopatia.

Medicamento: ciclosporina.

Efeito da interação: aumento da exposição à rosuvastatina com risco de aumento de efeitos adversos musculares como miopatia e rabdomiólise.

Medicamento: niacina.

Efeito da interação: aumento da exposição à rosuvastatina com risco de aumento de efeitos adversos musculares como miopatia e rabdomiólise.

Medicamento: genfibrozila, fenofibrato, ácido fenofibrato.

Efeito da interação: aumento de efeitos adversos musculares como miopatia e rabdomiólise.

Medicamento: daptomicina e outros inibidores da HMG - CoA redutase

Gravidade: moderada

Efeito da interação: aumento da concentração plasmática à rosuvastatina.

Medicamento: nelfinavir.

Efeito da interação: aumento da exposição à rosuvastatina com risco de aumento de efeitos adversos musculares como miopatia e rabdomiólise.

Medicamento: itraconazol, fluconazol.

Efeito da interação: aumento da Razão Normalizada internacional (RNI) e aumento do risco de sangramento.

Medicamento: varfarina, acenocoumarol, dicumarol.

Efeito da interação: redução de efeito da rosuvastatina.

Medicamento: pectina.

Efeito da interação: aumento da concentração plasmática de OATP1B1 e/ou substratos BCRP.

Medicamento: Eltrombopag - OATP1B1 ou substratos BCRP.

Efeito da interação: aumento das transaminases séricas.

Medicamento: amiodarona.

Efeito da interação: diminuição da efetividade de rosuvastatina.

Medicamento: antiácidos (carbonato de magnésio, hidróxido de magnésio, óxido de magnésio, carbonato de alumínio, hidróxido de alumínio, trissilicato de magnésio, fosfato de alumínio, aminoacetato de di-hidroxialumínio, carbonato sódico de dihidroxialumínio, magaldrato).

Efeito da interação: aumento do risco de aumento de efeitos adversos musculares como miopatia e rabdomiólise.

Medicamento: salicilato de colchicina.

Efeito da interação: aumento do risco de aumento de efeitos adversos musculares como miopatia e rabdomiólise.

Medicamento: ritonavir.

b) ezetimiba

Interação medicamento-medicamento

Gravidade: maior

Efeito da interação: aumento da exposição à ezetimiba e aumento de risco de colelitíase.

Medicamento: genfibrozila.

Efeito da interação: aumento de risco de colelitíase.

Medicamento: clofibrato.

Gravidade: moderada

Efeito da interação: aumento da exposição à ezetimiba e aumento de risco de colelitíase.

Medicamento: fenofibrato.

Efeito da interação: redução da concentração plasmática de ezetimiba.

Medicamento: colestiramina, colestipol, colessevelam.

Efeito da interação: aumento da concentração plasmática de ezetimiba e ciclosporina.

Medicamento: ciclosporina.

Efeito da interação: aumento do risco de elevação do tempo de protrombina ou da

Razão Normalizada internacional (RNI).

Medicamento: varfarina.

Interação com exames laboratoriais

Trezete pode provocar aumento dos níveis séricos de CK, bem como de ALT/ TGP e AST/ TGO além de elevação da glicemia, da HbA1c e gama-glutamilttransferase. Na urina pode apresentar proteinúria no teste de fita que, na maioria dos casos, diminui ou desaparece espontaneamente com a continuação do tratamento e não é um indicativo de doença renal aguda ou progressiva.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação para as apresentações com (10 mg + 10 mg) e (10 mg + 20 mg), e de 36 meses para as apresentações com (5 mg + 10 mg).

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

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

Características físicas e organolépticas

Trezete de 5 mg + 10 mg: comprimidos revestidos vermelhos, circulares, biconvexos e lisos em ambas as faces.

Trezete de 10 mg + 10 mg: comprimidos revestidos amarelos, circulares, biconvexos, lisos em ambas as faces.

Trezete de 20 mg + 10 mg: comprimidos revestidos amarelos, circulares, biconvexos, liso em uma das faces e com logotipo “a” na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Trezete deve ser administrado por via oral, a qualquer hora do dia, respeitando sempre os mesmos horários de tomada com ou sem a ingestão de alimentos. O paciente deve estar recebendo dieta redutora de lipídios adequada e deve continuá-la durante o tratamento com Trezete.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia

A dose inicial recomendada é de Trezete (5 mg +10 mg) ou Trezete (10 mg + 10 mg), uma vez ao dia, com ou sem a ingestão de alimentos.

Caso não ocorra resposta adequada após 4 semanas, a dose poderá ser aumentada para (20 mg + 10 mg).

A dose de Trezete deve ser sempre individualizada considerando-se a meta da terapia e a resposta do paciente. A maioria dos pacientes é controlada na dose inicial.

A dose máxima diária é de (20 mg + 10 mg) e não deve ser excedida.

Para pacientes com hipercolesterolemia grave ou aqueles pacientes que necessitam atingir metas agressivas de redução de LDL-C, pode-se considerar uma dose inicial de (20 mg + 10 mg).

Populações especiais

Idosos: utiliza-se a faixa de dose habitual.

Pacientes com insuficiência renal: a faixa de dose habitual se aplica a pacientes com insuficiência renal de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave (TFG estimada < 30mL/min/m²), Trezete não deve ser utilizado.

Pacientes com insuficiência hepática: não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child- Pugh de 5 a 6). O tratamento com Trezete não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9) ou grave (escore de Child-Pugh > 9). Foi observado aumento da exposição sistêmica a rosuvastatina em pacientes com insuficiência hepática grave, portanto, o uso de doses superiores a 10/10 mg em hepatopatas deve ser cuidadosamente considerado (vide item “Propriedades Farmacocinéticas”).

Raça: não há dados específicos relativos ao uso de Trezete 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 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.

Polimorfismo genético: genótipos de SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC e ABCG2 (BCRP) c.421AA têm sido associados a aumento da exposição à rosuvastatina (AUC) 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 TREZETE 20/10 mg uma vez ao dia (vide 3. Características Farmacológicas; 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas).

Terapia concomitante: a rosuvastatina é um substrato de várias proteínas transportadoras (por exemplo, OATP1B1 e BCRP). O risco de miopatia (incluindo rabdomiólise) é maior quando 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 itens 4. Contraindicações, 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas). Sempre que possível, medicamentos alternativos devem ser considerados e, se necessário, considerar a interrupção temporária da terapia com Trezete. Em situações em que a coadministração destes medicamentos com Trezete é inevitável, o benefício e o risco do tratamento concomitante e ajustes da posologia de Trezete devem ser cuidadosamente considerados (vide 6. Interações Medicamentosas).

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

Interações que requerem ajuste de dose: vide item “6. Interações Medicamentosas”.

Conduta em caso de esquecimento de dose: se o paciente se esquecer de tomar uma dose de Trezete, não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose, no horário habitual. Nunca deve ser tomada uma dose dobrada para compensar uma dose perdida.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A associação de rosuvastatina com ezetimiba é geralmente bem tolerada. A associação de rosuvastatina com ezetimiba foi avaliada em dois estudos clínicos que, juntos, avaliaram 612 pacientes recebendo a associação. No estudo ACTE com duração de 6 semanas, 98 pacientes receberam rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg e 121 pacientes receberam rosuvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg. As doses de rosuvastatina (5 mg e 10 mg) associadas a ezetimiba 10 mg foram, em geral, bem toleradas. A incidência de evento adverso (EA) foi semelhante entre as diferentes doses de rosuvastatina associada a ezetimiba e de rosuvastatina isolada (10 e 20 mg). (Tabela 2). Nenhum EA grave relacionado à medicação do estudo foi observado. Interrupções do tratamento relacionados à associação rosuvastatina/ ezetimiba foram secundárias: artralgia leve ou moderada, constipação, mialgia, dermatite alérgica ou eczema. Apenas 1 paciente do grupo rosuvastatina 5 mg/ ezetimiba 10 mg teve aumento de alanina aminotransferase (ALT) ≥ 3 vezes o limite superior do normal (LSN), sem relação com o tratamento. Apenas 1 paciente do grupo rosuvastatina 20 mg teve aumento assintomático de creatinoquinase (CK) ≥ 10 vezes o LSN, sem relação com o tratamento. Os EAs relacionados ao tratamento mais comuns foram gastrointestinais. Em 10 pacientes do grupo rosuvastatina (5 ou 10 mg)/ ezetimiba (10 mg) observou-se distensão abdominal (n=1), dor abdominal (n=1), boca seca (n=1), náusea (n=1), artralgia (n=1), dermatite (n=1), eczema (n=1), constipação (n=2) e mialgia (n=2). Seis pacientes do grupo rosuvastatina isolada (10 ou 20 mg) apresentaram os seguintes EAs relacionados ao medicamento: obstipação (n=2), astenia (n=1), fadiga (n=1), mialgia (n=1) e esfoliação da pele (n=1) – Bays HE, et.al. *Am J Cardiol*.2011;108:523-30.

Tabela 2: eventos adversos relatados com o tratamento com rosuvastatina 10 ou 20 mg isolada versus rosuvastatina (5 ou 10 mg) associada a ezetimiba 10 mg no estudo ACTE.

Eventos adversos	Rosuvastatina 5-10 mg + Ezetimiba 10 mg n=221	Rosuvastatina 10-20 mg isolada n=219
Distensão abdominal	0,5%	0
Dor abdominal	0,5%	0
Boca seca	0,5%	0
Náusea	0,5%	0
Artralgia	0,5%	0
Dermatite	0,5%	0
Eczema	0,5%	0
Constipação / obstipação	0,9%	0,9%
Mialgia	0,9%	0,5%
Astenia	0	0,5%
Fadiga	0	0,5%
Esfoliação da pele	0	0,5%
EA relacionadas à hepatite	0	0,9%
Litíase biliar	0	0
Elevação de ALT $\geq 3X$	0,5%	0,0%
Elevação de CK $>10X$	0,0%	0,5%
Elevação de CK $\geq 10X$ + sintomas musculares	0	0

EA, evento adverso

No estudo GRAVITY com duração de 6 semanas, 210 pacientes receberam rosuvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg e 204 pacientes receberam rosuvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg. Os EAs ocorreram em cerca de 30% dos pacientes de cada grupo de estudo (Tabela 3). A incidência de EA hepático, muscular e renal foi baixa em todos os grupos de tratamento, com dois casos de miopatia no grupo rosuvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg. Nenhum caso de rabdomiólise foi relatado. Os EAs mais comuns que levaram a descontinuação do tratamento foram fadiga, espasmos musculares e tontura, cada um ocorrendo em um paciente de cada grupo. Dezesesseis pacientes (2,1%) experimentaram um EA sério durante a terapia combinada, sendo o mais frequente a angina instável (dois pacientes do grupo rosuvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg e três do grupo sinvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg). Nenhum óbito ocorreu durante o estudo - Ballantyne CM, et al. *Atherosclerosis*.2014;232:86-93.

Tabela 3: eventos adversos relatados com o tratamento com rosuvastatina 10 ou 20 mg associada a ezetimiba 10 mg *versus* sinvastatina 40 ou 80 mg associada à ezetimiba 10 mg no estudo GRAVITY.

Eventos adversos	RSV 10 mg/ EZE 10 mg (n = 200)	RSV 20 mg/ EZE 10 mg (n = 191)	SIM 40 mg/ EZE 10 mg (n = 189)	SIM 80 mg/ EZE 10 mg (n = 192)
Mialgia	2%	2,6%	2,1%	1,6%
Nasofaringite	1%	2,6%	1,1%	1,6%
Influenza	0	2,1%	1,6%	0
Edema periférico	0,5%	0	1,1%	2,1%
Miopatia	0	1%	0	0
Fadiga	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Espasmos musculares	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Tontura	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Angina instável	1%	0	1,6%	0

RSV, Rosuvastatina; EZE, Ezetimiba; SIM, sinvastatina

As reações adversas dos estudos foram compiladas e classificadas conforme frequência de ocorrência como muito comum ($> 1/10$), comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$), incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$), rara ($> 1/10.000$ e ≤ 1.000), muito rara ($\leq 1/10.000$).

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): mialgia, artralgia, nasofaringite, influenza, osteoartrite localizada, tendinite, desconforto oral, elevação de CPK, elevação da ALT, intolerância à glicose, dor nas costas, dor nas extremidades, aumento da proteína C reativa, infecção urinária, cistite, hematúria, cefaleia, diminuição da densidade óssea, pressão alta, angina, sinusite, traqueobronquite, edema periférico, contrações musculares involuntárias e náusea.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1%): miopatia, espasmos musculares, constipação/obstipação, distensão abdominal, náusea, influenza, dermatite, elevação de ALT $\geq 3x$, boca seca, fadiga, edema periférico, tontura, angina *pectoris*, elevação de creatinina e proteinúria

Reações de frequência desconhecida:

Distúrbios do sistema nervoso: miastenia gravis.

Distúrbios oculares: miastenia ocular.

Podem ocorrer outras reações adversas, descritas com o uso isolado de rosuvastatina ou ezetimiba: astenia, 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, diarreia, tosse, flatulência, dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico, dor no pescoço, diminuição de apetite, fogachos, hipertensão, dor torácica.

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 rosuvastatina.

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

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0719

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar

São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Produzido por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Guarulhos - SP ou Cabo de Santo Agostinho - PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
19/09/2025	-	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	7. VPS CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Comprimidos revestidos 5 mg + 10 mg
18/12/2024	1726442/24-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. VP O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. VPS QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. VPS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 5 mg + 10 mg 10 mg + 10 mg 20 mg + 10 mg
06/11/2024	1526420/24-4	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/04/2022	1485844/22-4	11116 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova concentração	01/07/2024	4. VP APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. VP ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. VP COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. VPS QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 2. VPS RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. VPS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. VPS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 5 mg + 10 mg 10 mg + 10 mg 20 mg + 10 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
							7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
21/08/2023	0879169/23-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	Comprimidos revestidos 10 mg + 10 mg 20 mg + 10 mg
14/04/2022	2416633/22-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/03/2022 13/12/2021	1436963/22-0 6258260/21-7	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	-	VP e VPS III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 10 mg + 10 mg 20 mg + 10 mg
10/09/2021	3576768/21-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos 10 mg + 10 mg 20 mg + 10 mg
26/03/2020	0912395/20-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	INCLUSÃO INICIAL DE TEXTO DE BULA	VP/VPS	Comprimidos revestidos 10 mg + 10 mg 20 mg + 10 mg