



COLEDUE R
(ezetimiba + rosuvastatina)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Cápsula dura

10mg + 5mg

10mg + 10mg

10mg + 20mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Coledue R

ezetimiba + rosuvastatina cálcica

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura.

Embalagens contendo 10 ou 30 cápsulas duras de 10mg + 5mg.

Embalagens contendo 10 ou 30 cápsulas duras de 10mg + 10mg.

Embalagens contendo 10 ou 30 cápsulas duras de 10mg + 20mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÕES

Cada cápsula dura de 10mg + 5mg contém:

ezetimiba..... 10mg
rosuvastatina cálcica (equivalente a 5mg de rosuvastatina)..... 5,209mg
excipientes q.s.p. 1 cápsula dura
(lactose monoidratada, hipromelose, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, celulose microcristalina, estearilfumarato de sódio, lactose, crospovidona, talco, dióxido de silício, dióxido de titânio, triacetina e óxido de ferro vermelho).

Cada cápsula dura de 10mg + 10mg contém:

ezetimiba..... 10mg
rosuvastatina cálcica (equivalente a 10mg de rosuvastatina)..... 10,417mg
excipientes q.s.p. 1 cápsula dura
(lactose monoidratada, hipromelose, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, celulose microcristalina, estearilfumarato de sódio, lactose, crospovidona, talco, dióxido de silício, dióxido de titânio, triacetina e óxido de ferro vermelho).

Cada cápsula dura de 10mg + 20mg contém:

ezetimiba..... 10mg
rosuvastatina cálcica (equivalente a 20mg de rosuvastatina)..... 20,834mg
excipientes q.s.p. 1 cápsula dura
(lactose monoidratada, hipromelose, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, celulose microcristalina, estearilfumarato de sódio, lactose, crospovidona, talco, dióxido de silício, dióxido de titânio, triacetina e óxido de ferro vermelho).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Coledue R 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 Coledue R 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 aleatorizado, 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). Nesse estudo foram incluídos 440 pacientes com risco moderadamente alto/alto de doença coronariana. Os dados agrupados demonstraram que a ezetimiba adicionada à rosuvastatina 5mg ou 10mg 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 5mg reduziu o colesterol LDL mais do que a rosuvastatina 10mg (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 da linha de base classificada*						Diferença de tratamento ^y		
	R5		R10		Agrupado				
	Estrat o I	(período inicial)	Estrat o II	(período inicial)			Estrat o I	Estrat o II	Agrupado
	R5 + EZ10 (n=98) [†]	R10 (n=96) [†]	R5 + 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 todos R
Colesterol lipoproteico 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 lipoproteico de média 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 lipoproteico de alta densidade	-2.7	1.8	1.6	1.9	-0.5	1.7	-4.5 [#]	-0.3	-2.1
Apolipoproteína A1	2.5	0.3	0.0	1.0	-1.2	0.6	-2.8	-1.0	-1.8
Colesterol lipoproteico de baixa densidade/ alta densidade	-13.8	-5.8	-24.1	-6.3	-19.4	-6.2	-7.9 [¶]	-17.8	-13.2
Total/ Colesterol lipoproteico de alta densidade	-5.5	-4.1	-14.9	-4.3	-10.7	-4.2	-1.4	-10.6 [§]	-6.4 [¶]

Colesterol lipoproteico de média densidade/ Colesterol lipoproteico de alta densidade	-7.1	-5.1	-20.8	-5.1	-14.6	-5.1	-2.0	-15.7 [§]	-9.5 [¶]
Apolipoproteína B/ Apolipoproteína A1	-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 proteínas C reativas de alta sensibilidade, os dados foram transformados em log e a média dos mínimos quadrados calculada usando a retrotransformação por meio da exponenciação dos dados de transformação de log em mínimos quadrados baseados em modelo.

¶ As diferenças nos 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 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 no modelo transformados de volta.

[†] 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 adicionado de doses agrupadas. Todos R10,R20 = rosuvastatina 10 ou 20mg, adicionado de doses.

Um estudo aleatorizado, 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). Nesse 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

Varição 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 ^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-HDL-C/ HDL-C	-56.4 (15.4) ^e	-60.9 (15.5) ^b	-51.1 (15.4)	-53.5 (20.2)
ApoB/ ApoA ^f	-47.4 (13.9) ^e	-50.2 (14.3) ^b	-42.5 (14.2)	-44.8 (17.8)
hsCRP ^f	-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.

[§] Valores em média (range) % mudança da linha de base: n= 207, 202 e 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

Terapêutica de combinação de rosuvastatina e ezetimiba.

A utilização concomitante de 10mg de rosuvastatina e 10mg de ezetimiba resultou num aumento de 1,2 vezes na AUC da rosuvastatina em pacientes com hipercolesterolemia. No entanto, não é possível excluir uma interação farmacodinâmica, em termos de efeitos adversos, entre a rosuvastatina e a ezetimiba.

rosuvastatina

A rosuvastatina cálcica 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. A biodisponibilidade absoluta é de 20%. Há um acúmulo mínimo com dose única diária repetida.

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

Aproximadamente 90% da rosuvastatina liga-se às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina.

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

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

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

ezetimiba

Absorção: após a administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e extensivamente conjugada para um glucuronido fenólico farmacologicamente ativo (glucuronido de ezetimiba). A média das concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) ocorre no período de 1 a 2 horas para o glucuronido 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 glucuronido de ezetimiba ligam-se às proteínas plasmáticas humanas em 99,7% e em 88 a 92%, respetivamente.

Metabolismo: a ezetimiba é metabolizada principalmente no intestino delgado e no fígado através da conjugação em glucuronido (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 glucuronido de ezetimiba são os principais compostos derivados do fármaco detectados no plasma, constituindo aproximadamente 10 a 20% e 80 a 90% do fármaco total no plasma, respetivamente. Quer a ezetimiba quer o glucuronido de ezetimiba são eliminados lentamente do plasma, evidenciando-se uma significativa recirculação entero-hepática. A meia-vida de ezetimiba e do glucuronido de ezetimiba é de, aproximadamente, 22 horas.

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

Farmacocinética em populações especiais**rosuvastatina**

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

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

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

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

- **Polimorfismos genéticos:** a disponibilidade dos inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo a rosuvastatina, envolve OATP1B1 e as proteínas transportadoras BCRP. Em pacientes com polimorfismos genéticos em SLCO1B1 (OATP1B1) e/ou ABCG2 (BCRP) existe um risco de maior exposição à rosuvastatina. Polimorfismos individuais de SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA estão associados com uma exposição (ASC) à rosuvastatina aproximadamente 1,6 ou 2,4 vezes maior, respectivamente, em comparação com os genótipos SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC.

Dados de segurança pré-clínica

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

ezetimiba

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. Por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste posológico com base no sexo do paciente.

Insuficiência renal: após a administração de uma dose única de 10mg de ezetimiba em pacientes com doença renal grave ($n=8$; CrCl média $\leq 30\text{mL/min/1,73m}^2$), a AUC média de ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vezes, em comparação com os 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 paciente envolvido neste estudo (transplantado renal e poli medicado, incluindo ciclosporina) apresentou uma exposição 12 vezes superior à ezetimiba total.

Insuficiência hepática: após a administração de uma única dose de 10mg de ezetimiba, a AUC 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 os indivíduos saudáveis. Num estudo com a duração de 14 dias, com doses múltiplas (10mg uma vez por dia) realizado em pacientes com insuficiência hepática moderada (pontuação de 7 a 9 na escala de Child-Pugh), a AUC média para a ezetimiba total aumentou aproximadamente 4 vezes no dia 1 e no dia 14, em comparação com os 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). Este medicamento não é recomendado nestes pacientes.

População pediátrica: Este medicamento não tem indicação para população pediátrica

Propriedades farmacodinâmicas

rosuvastatina

Mecanismo de ação: a rosuvastatina é um inibidor seletivo e competitivo da HMG-CoA redutase, a 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, potenciando a captação e o catabolismo de LDL e inibindo a síntese hepática de VLDL, reduzindo, desta forma, o número total de partículas de VLDL e LDL.

Efeitos farmacodinâmicos: a rosuvastatina reduz os níveis elevados de colesterol-LDL, colesterol total e triglicerídeos e aumenta o nível de colesterol-HDL. Reduz ainda a ApoB, o C-não-HDL, C-VLDL, TG-VLDL e aumenta a ApoA-I. A rosuvastatina reduz também a relação de C-LDL/C-HDL, C-Total/C-HDL e C-não-HDL/C-HDL e de ApoB/ApoA-I. O efeito terapêutico é obtido dentro de uma semana após o início do tratamento e obtém-se 90% da resposta máxima em 2 semanas. A resposta máxima é geralmente obtida após 4 semanas, 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 (ex.: estatinas, sequestrantes dos ácidos biliares [resinas], derivados do ácido fíbrico e estanois vegetais). O alvo molecular da ezetimiba é o transportador esterol Niemann-PiC1P1 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. Num estudo clínico com duração de 2 semanas realizado em 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 triglicerídeos, ácidos graxos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol ou de vitaminas lipossolúveis A e D. Estudos epidemiológicos estabeleceram que a morbidade e mortalidade cardiovascular variam diretamente de acordo com o nível de C-total e C-LDL e inversamente com o nível de C-HDL.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Coledue R é contraindicado:

- em pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.
- 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 amamentação e em mulheres com potencial para engravidar que não adotam medidas contraceptivas apropriadas.
- em pacientes com comprometimento renal grave (depuração da creatinina <30mL/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

Rosuvastatina

Fígado

Como outros inibidores da HMG-CoA redutase, rosuvastatina cálcica deve ser usada com cautela em pacientes que consomem quantidades excessivas de álcool e/ou que tenham uma história de doença hepática. É recomendado que os testes de enzimas hepáticas sejam realizados antes e por 12 semanas após o início da terapia com Coledue R e no caso de qualquer elevação da dose, e depois periodicamente (ex.: semestralmente).

Sistema musculoesquelético

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

Houve relatos muito raros de uma miopatia necrotizante imunomediada caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal persistente e elevação da creatinoquinase sérica durante o tratamento ou após

a descontinuação de estatinas, incluindo a rosuvastatina. Testes neuromusculares e sorológicos adicionais podem ser necessários. Tratamento com agentes imunossupressores podem ser requeridos.

Nos estudos com a rosuvastatina cálcica não houve evidência de aumento de efeitos musculoesqueléticos na administração concomitante com qualquer terapia. Entretanto, foi observado um aumento da incidência de miosite e miopatia em pacientes que estavam recebendo outros inibidores da HMG-CoA redutase junto com ciclosporina, derivados do ácido fibríco, incluindo genfibrozila, ácido nicotínico, antifúngicos do grupo azóis e antibióticos macrolídeos.

Coledue R 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 (Vide item 3. Características farmacológicas – Propriedades farmacodinâmicas e 6 Interações medicamentosas). O uso de Coledue R 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 (ex.: sepse; hipotensão; cirurgia de grande porte; trauma; alterações metabólicas, endócrinas e eletrolíticas graves; ou convulsões não controladas).

Ezetimiba

Enzimas Hepáticas: em estudos controlados para avaliar a coadministração de ezetimiba e uma estatina, foram observadas 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 (ex.: semestralmente).

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

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

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

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

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

Coledue R deve ser imediatamente descontinuado se houver suspeita de ou for comprovada a miopatia. A presença desses sintomas e um nível de creatina fosfoquinase (CPK) > 10 vezes o LSN indica miopatia.

Fibratos: a coadministração de Coledue R com fibratos não foi estudada, portanto, a coadministração de Coledue R e fibratos não é recomendada (veja o item 6. Interações medicamentosas).

Ciclosporina: deve-se ter cautela ao prescrever Coledue R para pacientes que utilizam ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitoradas nesses pacientes (veja o item 6. Interações medicamentosas).

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

Pacientes idosos: 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. Não é necessário, entretanto, ajuste posológico para pacientes idosos. Como idade avançada (≥ 65 anos) é um fator predisponente para miopatia por estatina, Coledue R deve ser prescrito com cautela a idosos.

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

Uso pediátrico: este medicamento não está indicado abaixo de 18 anos.

Raça: inibidores da HMG-CoA redutase tem sua exposição aumentada em pacientes asiáticos quando comparados com caucasianos (ver itens "3. Características Farmacológicas" e "8. Posologia e Modo de usar"). Metanálise de estudos farmacocinéticos da ezetimiba não mostra diferenças farmacocinéticas entre negros e caucasianos.

Diabetes mellitus

Pacientes tratados com Coledue R podem experimentar aumento dos níveis séricos de HbA1c e da glicemia, que em alguns casos, podem alcançar o limiar para o diagnóstico do diabetes, principalmente em pacientes com alto risco para o desenvolvimento do *Diabetes mellitus*. (Vide item 9. Reações adversas).

Doença pulmonar intersticial: foram notificados casos excepcionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente com tratamentos de longa duração. Os sintomas observados incluem dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial, o tratamento com Coledue R deve ser descontinuado.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: O componente rosuvastatina de Coledue R não tem efeito sedativo. O componente ezetimiba de Coledue R não tem estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Porém, 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 Coledue R podem variar (ver item "9. Reações adversas").

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

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 saudáveis, Coledue R é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²).

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 Coledue R

ácido fusídico: na terapia com ácido fusídico (ver item "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 Coledue R e ácido fusídico deve ser evitado.

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

Estudos conduzidos em ratas demonstraram que a ezetimiba é excretada no leite. Não se sabe se a ezetimiba é excretada no leite de seres humanos, portanto Coledue R não deverá ser administrado a nutrízes a não ser que o potencial benefício justifique o provável risco para o lactente. A segurança de rosuvastatina durante a gravidez e a lactação não foi estabelecida. Mulheres com potencial de engravidar devem usar métodos contraceptivos apropriados (vide 4. Contraindicações).

Atenção: Contém o corante óxido de ferro vermelho que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

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

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 Coledue R com medicamentos que são inibidores destas proteínas transportadoras pode resultar em maior concentração plasmática de rosuvastatina e maior risco de miopatia (vide 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
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400mg- 100mg- 100mg) + voxilaprevir (100mg) uma vez ao dia por 15 dias	10 mg, dose única	7,39 vezes ↑
ciclosporina 75mg, duas vezes ao dia a 200mg duas vezes ao dia, 6 meses	10mg uma vez ao dia, 10 dias	7,1 vezes ↑
darolutamida 600mg duas vezes ao dia, 5 dias	5mg, dose única	5,2 vezes ↑
regorafenibe 160mg uma vez ao dia, 14 dias	5mg, dose única	3,8 vezes ↑
atazanavir 300mg / ritonavir 100mg uma vez ao dia, 8 dias	10mg, dose única	3,1 vezes ↑
simeprevir 150mg uma vez ao dia, 7 dias	10mg, dose única	2,8 vezes ↑
velpatasvir 100mg uma vez ao dia	10mg, dose única	2,69 vezes ↑
ombitasvir 25mg/paritaprevir 150mg/ritonavir 100mg/dasabuvir 400mg duas vezes ao dia	5mg, dose única	2,59 vezes ↑
grazoprevir 200mg/elbasvir 50mg uma vez ao dia	10mg, dose única	2,26 vezes ↑
glecaprevir 400mg/pibrentasvir 120mg uma vez ao dia por 7 dias	5mg uma vez ao dia	2,2 vezes ↑
lopinavir 400mg/ritonavir 100mg duas vezes ao dia, 17 dias	20mg uma vez ao dia, 7 dias	2,1 vezes ↑
clopidogrel 300mg iniciais, seguidos por 75mg em 24 horas	20mg, dose única	2 vezes ↑
genfibrozila 600mg duas vezes ao dia, 7 dias	80mg, 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 75mg uma vez ao dia, 5 dias	10mg, dose única	1,6 vezes ↑
darunavir 600mg/ritonavir 100mg, duas vezes ao dia, 7 dias	10mg uma vez ao dia, 7 dias	1,5 vezes ↑
tipranavir 500mg/ritonavir 200mg duas vezes ao dia, 11 dias	10mg, dose única	1,4 vezes ↑
dronedrona 400mg, duas vezes ao dia	Não disponível	1,4 vezes ↑
Diminuição da ASC da rosuvastatina		
Esquema posológico da droga coadministrada	Esquema posológico de rosuvastatina	Alteração na ASC de rosuvastatina*
itraconazol 200mg uma vez ao dia, 5 dias	10mg ou 80mg, dose única	1,4 vezes ↑
ezetimiba 10mg uma vez ao dia, 14 dias	10mg, uma vez ao dia, 14 dias	1,2 vezes ↑
eritromicina 500mg quatro vezes ao dia, 7 dias	80mg, dose única	20% ↓
baicalina 50mg três vezes ao dia, 14 dias	20mg, 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/combinções não tiveram um efeito clinicamente significativo na relação ASC da rosuvastatina na coadministração:

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

Interações que requerem ajuste da dose de Coledue R (vide também Tabela 3).

Quando é necessária a coadministração de Coledue R 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 Coledue R. 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 Coledue R 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 Coledue R acima de 20 mg.

Inibidores de protease: A coadministração de Coledue R 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 8. Posologia e modo de usar e 5. Advertências e Precauções).

Interação com outros medicamentos

Antiácidos: a administração simultânea de Coledue R 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 Coledue R. 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 Coledue R pode ser apropriada.

Efeito da rosuvastatina sobre medicamentos coadministrados

varfarina: a farmacocinética da varfarina não é significativamente afetada após a coadministração com Coledue R. 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 Coledue R 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 “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 Coledue R, a dose de rosuvastatina deve ser limitada a 5mg e de ezetimiba a 10mg, 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 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 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 AUC média da ezetimiba total (ezetimiba + glicuronídeo de ezetimiba) em aproximadamente 55%. A redução adicional do LDL-C pelo acréscimo da ezetimiba à colestiramina pode ser minimizada por essa interação.

ciclosporina: em um estudo que envolveu oito pacientes submetidos a transplante renal, com clearance de creatinina >50 mL/min e que estavam recebendo dose estável de ciclosporina, uma única dose de 10mg de ezetimiba resultou em aumento de 3,4 vezes (variação de 2,3 a 7,9 vezes) da AUC média da ezetimiba 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/1,73m²) que estava recebendo diversos medicamentos, inclusive ciclosporina, apresentou exposição 12 vezes maior à ezetimiba total em comparação com os controles de comparação. Em um estudo cruzado de dois períodos, a administração diária de 20mg de ezetimiba durante 8 dias com uma única dose de 100mg de ciclosporina no 7º dia a 20 indivíduos saudáveis resultou em aumento de 15%, em média, na AUC da ciclosporina (variação de 10% de redução a 51% de aumento) em comparação a uma dose única de 100mg de ciclosporina isoladamente (veja item 5. Advertências e Precauções).

Fibratos: a segurança e a eficácia da ezetimiba coadministrada com fenofibrato foram avaliadas em um estudo clínico (veja os itens 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 Coledue R com fibratos não foi estudada, portanto, a coadministração de Coledue R 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 Coledue R com fenofibrato não foi estudada, portanto, a coadministração de Coledue R 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 (10mg em dose única diária) não apresentou efeito significativo sobre a biodisponibilidade da varfarina e sobre o tempo de protrombina em um estudo que incluiu doze adultos saudáveis do sexo masculino. Houve relatos pós-comercialização de Razão Normalizada Internacional (INR) aumentada em pacientes para os quais ezetimiba foi adicionado à varfarina ou à fluindiona. A maioria desses pacientes também estava recebendo outros medicamentos (veja o item 5. Advertências e Precauções).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de Validade: 24 meses.

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

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

Coledue R 10mg + 5mg apresenta-se como cápsula gelatinosa dura, de corpo e tampa alaranjados, contendo 1 comprimido revestido rosa e 2 comprimidos brancos.

Coledue R 10mg + 10mg apresenta-se como cápsula gelatinosa dura, de corpo e tampa amarelos, contendo 2 comprimidos revestidos rosas e 2 comprimidos brancos.

Coledue R 10mg + 20mg apresenta-se como cápsula gelatinosa dura, de corpo branco e tampa verde, contendo 4 comprimidos revestidos rosas 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 Coledue R. Coledue R deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia, com ou sem a ingestão de alimentos. A dose inicial recomendada é de Coledue R 10mg/5 mg ou Coledue R 10mg/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 Coledue R 10mg/20 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 Coledue R 10mg/20 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 Coledue R 10mg/20 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. Coledue R é contraindicado para pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²)

Pacientes com insuficiência hepática: não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve. O tratamento com Coledue R 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 10/10mg em pacientes com doenças hepáticas deve ser cuidadosamente considerado.

Raça: não há dados específicos relativos ao uso de Coledue R 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 (10mg/5mg) 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 20mg.

Polimorfismo genético: genótipos de SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC e ABCG2 (BCRP) c.421AA têm mostrado serem associados com um aumento da exposição à rosuvastatina (ASC) em comparação com SLCO1B1 c.521TT e ABCG2 c.421CC. Para os pacientes com genótipo c.521CC ou c.421AA, recomenda-se uma dose máxima de 20mg de rosuvastatina cálcica, uma vez ao dia (Vide item 5. Advertências e precauções e 6. Interações medicamentosas e 3. Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas).

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 5. “Advertências e precauções”). Sempre que possível, medicamentos alternativos devem ser considerados e, se necessário, considerar a interrupção temporária da terapia com Coledue R. Em situações em que a coadministração destes medicamentos com Coledue R é inevitável, o benefício e o risco do tratamento concomitante e ajustes da posologia de Coledue R devem ser cuidadosamente considerados (vide 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 Coledue R, 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

A coadministração de ezetimiba e rosuvastatina (equivalente a Coledue R) foi geralmente bem tolerada.

A associação de rosuvastatina com ezetimiba foi avaliada em dois estudos clínicos.

No estudo ACTE, não foram relatadas reações adversas graves com a associação, enquanto no estudo GRAVITY, 5 das 117 reações adversas foram graves nos grupos que receberam a associação.

As reações adversas dos 2 estudos foram compiladas e classificadas conforme frequência de ocorrência como muito comum (> 1/10), comum (> 1/100 e ≤ 1/10), incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100), rara (> 1/10.000 e ≤ 1.000), muito rara (≤ 1/10.000).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): mialgia, nasofaringite, influenza, angina instável, artralgia, tonturas, bronquite, infecção do trato respiratório alto, cefaleia, contrações musculares involuntárias e náusea.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1%): angina pectoris, ataque isquêmico transitório, edema periférico, distensão abdominal, dor abdominal, obstipação, boca seca, dermatite, eczema, elevação da ALT e elevação de creatinina.

Reações observadas na terapia com as monodrogas:

A frequência de reações adversas é listada de acordo com a seguinte convenção:

Comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Incomuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Comuns	Incomuns	Raros	Muito Raros	Desconhecidos
Doenças do sangue e do sistema linfático			trombocitopenia ²		trombocitopenia ⁵
Doenças do sistema imune			Reações de hipersensibilidade incluindo angioedema ²		hipersensibilidade e (incluindo erupção cutânea, urticária, anafilaxia e angioedema) ⁵
Doenças endócrinas	<i>Diabetes mellitus</i> ^{1,2}				
Doenças do metabolismo e da nutrição		inapetência ³			
Alterações psiquiátricas					depressão ^{2,5}
Doenças do sistema nervoso	cefaleia ^{2,4} , tontura ²	Parestesia ⁴		polineuropatia ² , perda de memória ²	neuropatia periférica ² , alterações do sono (incluindo insônia e pesadelos) tontura ⁵ , parestesia ⁵
Alterações vasculares		fogachos ³ , hipertensão ³			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		tosse ³			tosse ² , dispneia ^{2,5}
Doenças gastrointestinais	obstipação ² , náuseas ² , dor abdominal ² , diarreia ³ , flatulência ³	dispepsia ³ , refluxo gastroesofágico ³ ; náuseas ³ , boca seca ⁴ , gastrite ⁴	pancreatite ²		diarreia ² , pancreatite ⁵ ; obstipação ⁵

Afeções hepatobiliares			transaminases hepáticas aumentadas ²	icterícia ² , hepatite ²	hepatite ⁵ , colelitíase ⁵ , colecistite ⁵
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		prurido ^{2,4} , erupção cutânea ^{2,4} , urticária ^{2,4}			Síndrome de Stevens-Johnson ² , eritema multiforme ⁵
Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	mialgia ^{2,4}	Artralgia ³ ; espasmos musculares ³ ; dor cervical ³ , dorsalgia ⁴ ; fraqueza muscular ⁴ ; dores nas extremidades ⁴	miopatia (incluindo miosite) ² , rabdomiólise ²		miopatia necrosante imunomediada ² , afeções dos tendões por vezes complicadas devido a rutura ² , artralgia, mialgia ⁵ ; miopatia/rabdomiólise ⁵
Doenças renais e urinárias				hematúria ²	
Doenças dos órgãos genitais e da mama				ginecomastia ²	
Perturbações gerais	astenia ² , fadiga ³	dor torácica ³ , dor ³ ; edema periférico ⁴			edema ² , astenia ⁵
Exames complementares de diagnóstico	aumento de ALT e/ou AST ⁴	aumento da CPK ³ ; aumento da gama glutamiltransferase ³ ; teste anormal da função hepática ³			

1 - A frequência dependerá da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², triglicerídeos elevados, histórico de hipertensão) – para a rosuvastatina.

2 - Perfil de reações adversas para a rosuvastatina com base em dados de estudos clínicos e numa 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 que ingeriram 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, notificadas na experiência pós-comercialização. Como estas reações adversas foram identificadas a partir de notificações espontâneas, 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 está relacionada à dose.

Efeitos renais: em pacientes doentes tratados com rosuvastatina, foi observada proteinúria, detectada por tiras de teste, sendo maioritariamente de origem tubular. Foi observada uma variação dos valores de proteinúria, desde ausência ou vestígios até um resultado ++ ou superior, em <1% dos doentes em determinada altura durante o tratamento com 10mg e 20mg, e em aproximadamente 3% dos doentes tratados com 40mg. Com a dose de 20mg, 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 ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização não identificou uma associação causal entre a proteinúria e a doença renal aguda ou progressiva.

A 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 notificados efeitos musculoesqueléticos, por 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 >20mg.

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

Efeitos hepáticos: tal como com os outros inibidores da HMG-CoA redutase, um aumento das transaminases, relacionado com a dose, foi observado num pequeno número de pacientes ingerindo rosuvastatina; a maioria dos casos foram leve, assintomáticos e transitórios.

Foram notificados com algumas estatinas os seguintes eventos adversos:

Disfunção sexual

Casos excepcionais de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de longa duração.

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 40mg de rosuvastatina.

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.

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

10. SUPERDOSE

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

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



III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.7817.0923

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.



Importado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.
Anápolis - GO

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

Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.
Rua Bonnard (Green Valley I) nº 980 - Bloco 12, Nível 3, Sala A - Alphaville Empresarial
Barueri - SP - CEP 06465-134 - C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07

.



ANEXO B**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/11/2022	4970095/22-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2022	4970095/22-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2022	Versão Inicial	VP/VPS	Cápsula dura
27/11/2024		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/11/2024		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/11/2024	Atualizações das informações conforme RDC's 768/2022, 770/2022 e IN 200/2022.	VP/VPS	Cápsula dura