

APROVADO EM

09-04-2022

INFARMED

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rozetin 5 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película
Rozetin 10 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película
Rozetin 20 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película
Rozetin 40 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rozetin 5 mg + 10 mg: Cada comprimido revestido por película contém 5,20 mg de rosuvastatina cálcica (equivalente a 5 mg de rosuvastatina) e 10 mg de ezetimiba.

Rozetin 10 mg + 10 mg: Cada comprimido revestido por película contém 10,40 mg de rosuvastatina cálcica (equivalente a 10 mg de rosuvastatina) e 10 mg de ezetimiba.

Rozetin 20 mg + 10 mg: Cada comprimido revestido por película contém 20,80 mg de rosuvastatina cálcica (equivalente a 20 mg de rosuvastatina) e 10 mg de ezetimiba.

Rozetin 40 mg + 10 mg: Cada comprimido revestido por película contém 41,60 mg de rosuvastatina cálcica (equivalente a 40 mg de rosuvastatina) e 10 mg de ezetimiba.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Rozetin 5 mg + 10 mg: Cada comprimido revestido por película contém 200,50 mg de lactose mono-hidratada (equivalente a 190,47 mg de lactose anidra).

Rozetin 10 mg + 10 mg: Cada comprimido revestido por película contém 200,50 mg de lactose mono-hidratada (equivalente a 190,47 mg de lactose anidra).

Rozetin 20 mg + 10 mg: Cada comprimido revestido por película contém 200,50 mg de lactose mono-hidratada (equivalente a 190,47 mg de lactose anidra).

Rozetin 40 mg + 10 mg: Cada comprimido revestido por película contém 200,50 mg de lactose mono-hidratada (equivalente a 190,47 mg de lactose anidra).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Rozetin 5 mg + 10 mg: Comprimido revestido por película amarelo claro, redondo, biconvexo com um diâmetro de aproximadamente 10 mm e com a marcação "EL5" num dos lados.

Rozetin 10 mg + 10 mg: Comprimido revestido por película bege, redondo, biconvexo com um diâmetro de aproximadamente 10 mm e com a marcação "EL4" num dos lados.

APROVADO EM

09-04-2022

INFARMED

Rozetin 20 mg + 10 mg: Comprimido revestido por película amarelo, redondo, biconvexo com um diâmetro de aproximadamente 10 mm e com a marcação "EL3" num dos lados.

Rozetin 40 mg + 10 mg: Comprimido revestido por película branco, redondo, biconvexo com um diâmetro de aproximadamente 10 mm e com a marcação "EL2" num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia primária/Hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo)
Rozetin está indicado como adjuvante da dieta para o tratamento de hipercolesterolemia primária (hipercolesterolemia familiar e não familiar) ou hipercolesterolemia familiar homozigótica como terapêutica de substituição em doentes adultos, adequadamente controlados com rosuvastatina e ezetimiba administradas concomitantemente na mesma dose que na combinação de dose fixa, mas enquanto medicamentos separados.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O doente deverá estar a fazer uma dieta hipolipemiante apropriada e deverá continuar essa mesma dieta durante o tratamento com Rozetin.

Rozetin não é adequado para terapêutica inicial. A iniciação do tratamento ou ajuste posológico, se necessário, deve ser apenas efetuada através da administração dos componentes em monoterapia e, após a determinação da posologia apropriada, é possível considerar a mudança para a combinação de dose fixa na dosagem apropriada.

O doente deverá utilizar a dosagem correspondente ao seu tratamento anterior.

A dose recomendada é 1 comprimido de Rozetin por dia.

Co-administração com sequestrantes dos ácidos biliares

A toma de Rozetin deve ocorrer até ≥ 2 horas antes ou ≥ 4 após a administração de um sequestrante dos ácidos biliares (ver secção 4.5).

População pediátrica

A segurança e eficácia de rosuvastatina + ezetimiba em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Idosos

Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg de rosuvastatina em doentes com idade >70 anos (ver secção 4.4). A combinação não é adequada para terapêutica inicial. A iniciação do tratamento ou ajuste posológico, se necessário, deve ser apenas efetuada através da administração dos componentes em monoterapia e, após a

APROVADO EM

09-04-2022

INFARMED

determinação da posologia apropriada, é possível considerar a mudança para a combinação de dose fixa na dosagem apropriada.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático moderado (pontuação 5 a 6 na escala de Child-Pugh). O tratamento com Rozetin não é recomendado em doentes com disfunção hepática moderada (pontuação 7 a 9 na escala de Child-Pugh) ou grave (pontuação > 9 na escala de Child-Pugh) (ver secções 4.4 e 5.2).

Rozetin está contraindicado em doentes com doença hepática ativa (ver secção 4.3).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal moderado.

A dose inicial recomendada de rosuvastatina é de 5 mg em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina < 60 ml/min).

A dose de Rozetin de 40 mg + 10 mg está contraindicada em doentes com compromisso renal moderado. A utilização de Rozetin em doentes com compromisso renal grave está contraindicada em todas as doses (ver secções 4.3 e 5.2).

Raça

Tem sido observado um aumento da exposição sistémica de rosuvastatina em indivíduos asiáticos (ver secções 4.4 e 5.2). A dose inicial recomendada de rosuvastatina é de 5 mg para doentes de ascendência asiática. A combinação de dose fixa não é adequada para terapêutica inicial. Devem ser utilizadas preparações de um único componente para iniciar o tratamento ou para modificar a dose.

Rozetin 40 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película está contraindicado nestes doentes (ver secções 4.3 e 5.2).

Polimorfismos genéticos

São conhecidos tipos específicos de polimorfismos genéticos que podem levar a aumento da exposição à rosuvastatina (ver secção 5.2). Para os doentes que são conhecidos por terem esses tipos específicos de polimorfismos, recomenda-se uma dose diária inferior de Rozetin.

Fatores predisponentes para miopatia

A dose inicial recomendada é de 5 mg de rosuvastatina em doentes com fatores predisponentes para miopatia (ver secção 4.4). A combinação de dose fixa não é adequada para terapêutica inicial. Devem ser utilizadas preparações de um único componente para iniciar o tratamento ou para modificar a dose.

Rozetin 40 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película está contraindicado em alguns destes doentes (ver secção 4.3).

Terapêutica concomitante

A rosuvastatina é um substrato de várias proteínas transportadoras (p. ex., OATP1B1 e BCRP). O risco de miopatia (incluindo rabiomiólise) aumenta quando Rozetin é administrado concomitantemente com determinados medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática da rosuvastatina devido a interações com essas proteínas transportadoras (p. ex., ciclosporina e certos inibidores da protease

incluindo combinações de ritonavir com atazanavir, lopinavir e/ou tipranavir; ver secções 4.4 e 4.5).

Sempre que possível, devem ser considerados medicamentos alternativos e, se necessário, considerar temporariamente a interrupção da terapêutica com Rozetin. Em situações em que a administração concomitante destes medicamentos com Rozetin é inevitável, o benefício e o risco do tratamento concomitante e ajustes na dose de rosuvastatina devem ser cuidadosamente considerados (ver secção 4.5).

Modo de administração

Para administração oral.

Rozetin deve ser tomado todos os dias à mesma hora, com ou sem alimentos. O comprimido deve ser engolido inteiro com um copo de água.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez, amamentação e em mulheres com potencial para engravidar que não adotam medidas contraceptivas apropriadas (ver secção 4.6).
- 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) (ver secção 4.4).
- Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.4).
- Em doentes com miopatia (ver secção 4.4).
- Em doentes tratados concomitantemente com a associação de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver secção 4.5).
- Em doentes tratados concomitantemente com ciclosporina (ver secção 4.5).

Rozetin 40 mg + 10 mg está contraindicado em doentes com fatores predisponentes para miopatia/rabdomiólise. Tais fatores incluem:

- Compromisso renal moderado (depuração da creatinina < 60 ml/min).
- Hipotireoidismo.
- Antecedentes pessoais ou familiares de perturbações musculares hereditárias.
- Antecedentes pessoais de toxicidade muscular com outro inibidor da redutase da HMG-CoA ou fibrato.
- Alcoolismo.
- Situações em que possa ocorrer um aumento dos níveis plasmáticos de rosuvastatina.
- Doentes de origem asiática.
- Uso concomitante de fibratos.

Ver secções 4.4, 4.5 e 5.2.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos musculoesqueléticos

Efeitos musculoesqueléticos, p. ex. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiólise têm sido notificados em doentes tratados com rosuvastatina em todas as doses e em particular com doses > 20 mg. Tal como outros inibidor da redutase da HMG-CoA, a

taxa de notificação de rabdomiólise associada à rosuvastatina na experiência pós-comercialização foi maior para a dosagem de 40 mg.

Na experiência pós-comercialização com ezetimiba, foram notificados casos de miopatia e rabdomiólise. No entanto, a rabdomiólise foi notificada muito raramente com ezetimiba em monoterapia e, muito raramente, com a adição de ezetimiba a outros fármacos que se sabe estarem associados com um aumento do risco de rabdomiólise.

Se se suspeitar de miopatia com base nos sintomas musculares ou se esta condição for confirmada pelo nível de creatina quinase (CK), Rozetin e qualquer um destes fármacos que o doente esteja a tomar de forma concomitante devem ser imediatamente interrompidos. Todos os doentes que comecem o tratamento com Rozetin devem ser alertados para o risco de miopatia e aconselhados a notificar de imediato qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza musculares que ocorram sem explicação (ver secção 4.8).

Medição da creatina quinase

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

Antes do tratamento

Deverá ser prescrito com precaução em doentes com fatores predisponentes para miopatia/rabdomiólise. Tais fatores incluem:

- Compromisso renal.
- Hipotireoidismo.
- Antecedentes pessoais ou familiares de alterações musculares hereditárias.
- Antecedentes de toxicidade muscular com outro inibidor da redutase da HMG-CoA ou fibrato.
- Alcoolismo.
- Idade > 70 anos.
- Situações em que possa ocorrer um aumento dos níveis plasmáticos (ver secções 4.2, 4.5 e 5.2)
- Utilização concomitante de fibratos.

Nestes doentes, deverá ser avaliado o risco do tratamento relativamente aos possíveis benefícios, sendo recomendada uma monitorização clínica. Se os níveis basais de CK forem significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$), o tratamento não deverá ser iniciado.

Durante o tratamento

Os doentes devem ser aconselhados a notificar imediatamente qualquer dor muscular, astenia ou câibras inexplicáveis, particularmente se associados a mal-estar ou febre. Deve determinar-se os níveis de CK nestes doentes. A terapêutica deve ser interrompida se os níveis de CK estiverem significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$) ou se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário (mesmo com níveis de CK $< 5 \times \text{LSN}$). A monitorização de rotina dos níveis de CK em doentes assintomáticos não se justifica.

APROVADO EM

09-04-2022

INFARMED

Foram notificados casos muito raros de miopatia necrosante imunomediada (IMNM) durante ou após o tratamento com estatinas, incluindo a rosuvastatina. A IMNM é clinicamente caracterizada por fraqueza muscular proximal e elevação da creatina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.

Em ensaios clínicos não houve evidência de aumento de efeitos musculoesqueléticos no número reduzido de doentes tratados com rosuvastatina e terapêutica concomitante. Observou-se, no entanto, um aumento da incidência de miosite e de miopatia em doentes tratados com outros inibidores da redutase da HMG-CoA em associação com derivados do ácido fibrílico, incluindo gemfibrozil, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos do grupo dos azóis, inibidores da protease e antibióticos macrólidos.

O gemfibrozil aumenta o risco de miopatia quando administrado concomitantemente com alguns inibidores da redutase da HMG-CoA. Por conseguinte, a associação de rosuvastatina com gemfibrozil

não é recomendada. O benefício de alterações adicionais nos níveis lipídicos, resultantes da associação de rosuvastatina com fibratos ou niacina, deverá ser cuidadosamente considerado em relação aos potenciais riscos de tais associações. A dose de 40 mg de rosuvastatina é contraindicada durante a toma concomitante com um fibrato (ver secção 4.5 e 4.8).

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

Efeitos hepáticos

Em ensaios clínicos controlados de administração concomitante em doentes tratados com ezetimiba e uma estatina, observaram-se aumentos consecutivos das transaminases (3 \geq vezes o limite superior da normalidade [LSN]).

Recomenda-se que sejam realizados testes da função hepática 3 meses após o início do tratamento com rosuvastatina. Se o nível das transaminases séricas exceder 3 x LSN, a rosuvastatina deve ser interrompida ou a dose deve ser reduzida. A taxa de notificação de eventos hepáticos graves (maioritariamente o aumento da transaminases hepáticas) na experiência pós-comercialização foi maior para a dosagem de 40 mg.

Em doentes com hipercolesterolemia secundária causada por hipotireoidismo ou síndrome nefrótica, a doença subjacente deverá ser tratada antes de se iniciar a terapêutica com rosuvastatina.

Devido aos efeitos desconhecidos do aumento da exposição à ezetimiba em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave, Rozetin não é recomendado (ver secção 5.2).

Doença hepática e álcool

Tal como com outros inibidores da redutase da HMG-CoA, a rosuvastatina deve ser utilizada com precaução em doentes que ingerem quantidades excessivas de álcool e/ou têm histórico de doença hepática.

Efeitos renais

APROVADO EM

09-04-2022

INFARMED

Em doentes tratados com doses elevadas de rosuvastatina, em particular 40 mg, foi observada proteinúria, detetada por tiras de teste e maioritariamente de origem tubular, tendo sido transitória ou intermitente na maioria dos casos. A proteinúria não demonstrou ser preditiva de doença renal aguda ou progressiva (ver secção 4.8). A taxa de notificação de eventos renais na experiência pós-comercialização foi maior para a dosagem de 40 mg. Deve ser considerada uma avaliação da função renal durante a rotina de acompanhamento de doentes tratados com a dose de 40mg.

Diabetes mellitus

Alguma evidência sugere que as estatinas como classe farmacológica aumentam a glicemia e, em alguns doentes, com elevado risco de desenvolvimento de diabetes, podem originar níveis de hiperglicemia, cujo tratamento convencional da diabetes seja apropriado. Este risco é, no entanto, compensado pela redução do risco vascular verificado com as estatinas e, portanto, não deve ser motivo para interrupção do tratamento. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos aumentados, hipertensão) devem ser monitorizados quer clínica quer bioquimicamente de acordo com as normas de orientação terapêutica nacionais.

No estudo JUPITER, a frequência global de notificação de casos de diabetes mellitus foi de 2,8% com rosuvastatina e 2,3% com placebo, a maioria em doentes com glicemia em jejum entre 5,6 - 6,9 mmol/l.

Doença pulmonar intersticial

Foram notificados casos excepcionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente com tratamentos de longa duração (ver secção 4.8). 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, a terapêutica com estatina deve ser interrompida.

Inibidores da protease

Tem sido observado um aumento da exposição sistémica à rosuvastatina em indivíduos tratados com rosuvastatina concomitantemente com vários inibidores da protease em combinação com ritonavir. Deve ser considerado quer o benefício de redução lipídica pelo uso de Rozetin em doentes com VIH tratados com inibidores da protease, quer o potencial para o aumento das concentrações plasmáticas de rosuvastatina quando se inicia e se titulam doses de rosuvastatina em doentes tratados com inibidores da protease. O uso concomitante com determinados inibidores da protease não é recomendado a menos que a dose de rosuvastatina seja ajustada (ver secções 4.2 e 4.5).

Fibratos

A segurança e eficácia de ezetimiba administrada com fibratos não foram ainda estabelecidas (ver secções 4.3 e 4.5).

Caso se suspeite de colelitíase num doente a receber Rozetin e fenofibrato, são indicados exames complementares de diagnóstico de avaliação da vesícula biliar e esta terapêutica deve ser interrompida (ver secções 4.5 e 4.8).

APROVADO EM

09-04-2022

INFARMED

Anticoagulantes

Se Rozetin for adicionado à varfarina, a outro anticoagulante cumarínico ou à fluindiona, o Quociente Normalizado Internacional (INR) deve ser monitorizado de forma apropriada (ver secção 4.5).

Ciclosporina

Ver secções 4.3 e 4.5.

Ácido fusídico

Rozetin não deve ser administrado concomitante com formulações sistémicas de ácido fusídico ou nos 7 dias seguintes à interrupção do tratamento com ácido fusídico. Em doentes para os quais é considerada essencial a utilização de ácido fusídico sistémico, o tratamento com estatinas deve ser interrompido enquanto durar o tratamento com ácido fusídico. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo algumas mortes) em doentes tratados conjuntamente com ácido fusídico e estatinas (ver secção 4.5). O doente deve ser aconselhado a procurar aconselhamento médico imediato se tiver sintomas de fraqueza muscular, dor ou sensibilidade muscular.

A terapêutica com estatinas deve ser reintroduzida 7 dias após a última dose de ácido fusídico.

Em circunstâncias excecionais, em que é necessário o uso prolongado de ácido fusídico sistémico, p. ex., para o tratamento de infeções graves, a necessidade da administração concomitante de Rozetin e ácido fusídico apenas deve ser considerada caso a caso e sob cuidadosa supervisão médica.

Reações adversas cutâneas graves

Reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémico (DRESS), que podem ser fatais ou com risco de vida, foram notificadas com rosuvastatina. No momento da prescrição, os doentes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas de reações cutâneas graves e ser monitorizados de perto. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos desta reação, Rozetin deve ser descontinuado imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo.

Se o doente desenvolveu uma reação grave como SJS ou DRESS com o uso de Rozetin, o tratamento com Rozetin não deve ser reiniciado em nenhum momento neste doente.

Raça

Estudos de farmacocinética de rosuvastatina revelaram um aumento da exposição em indivíduos Asiáticos, comparativamente aos indivíduos Caucasianos (ver secções 4.2 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de rosuvastatina + ezetimiba em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas, por conseguinte, a sua utilização não é recomendada nesta faixa etária.

Rozetin contém lactose mono-hidratada e sódio

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Associações contraindicadas

Ciclosporina

A administração concomitante de Rozetin e ciclosporina é contraindicada devido à rosuvastatina (ver secção 4.3). Durante a terapêutica concomitante com rosuvastatina e ciclosporina, os valores da AUC de rosuvastatina foram, em média, 7 x mais elevados relativamente aos observados em voluntários saudáveis (ver Tabela 1). A administração concomitante não provocou alteração da concentração plasmática da ciclosporina.

Num estudo realizado em 8 doentes após transplante renal, com depuração da creatinina > 50 ml/min, a receber uma dose fixa de ciclosporina, a administração de uma dose única de 10 mg de ezetimiba resultou num aumento de 3,4 vezes (intervalo de 2,3 - 7,9 vezes) da AUC média para a ezetimiba total em comparação com a população de controlo saudável, a receber ezetimiba em monoterapia, num outro estudo (n = 17). Num estudo diferente, um doente submetido a um transplante renal com insuficiência renal grave que se encontrava a receber ciclosporina e outras múltiplas medicações, demonstrou uma exposição 12 vezes superior à ezetimiba total em comparação com os controlos simultâneos a receber ezetimiba em monoterapia. Num estudo cruzado de duas fases realizado em doze indivíduos saudáveis, a administração diária de 20 mg de ezetimiba durante 8 dias com uma dose única de 100 mg de ciclosporina, no Dia 7, resultou num aumento médio de 15% na AUC da ciclosporina (num intervalo de redução de 10% a um aumento de 51%) em comparação com uma dose única de 100 mg de ciclosporina em monoterapia. Não foi realizado um estudo controlado sobre o efeito da administração concomitante de ezetimiba na exposição à ciclosporina em doentes submetidos a um transplante renal.

Gemfibrozil e outros medicamentos hipolímiantes

A dose de 40 mg de rosuvastatina está contraindicada com a utilização concomitante de um fibrato (ver secções 4.3 e 4.4).

Associações não recomendadas

Fibratos e outros medicamentos hipolímiantes

Em doentes a receber fenofibrato e ezetimiba, os médicos devem estar conscientes do risco possível de colelitíase e doença da vesícula biliar (ver secções 4.4 e 4.8). Caso se suspeite de colelitíase num doente a receber ezetimiba e fenofibrato, são indicados exames complementares de diagnóstico de avaliação da vesícula biliar e esta terapêutica deve ser interrompida (ver secção 4.8). A administração concomitante de fenofibrato ou gemfibrozil aumentou de forma modesta as

concentrações de ezetimiba total (aproximadamente 1,5 e 1,7 vezes, respetivamente).

A administração concomitante de ezetimiba com outros fibratos não foi estudada. Os fibratos podem aumentar a excreção de colesterol na bÍlis, levando à colelitÍase. Em estudos realizados em animais, a

ezetimiba aumentou, por vezes, o colesterol na bÍlis da vesÍcula biliar, mas tal não ocorreu em todas as espÍcies (ver secção 5.3). Não pode ser excluído um risco litogénico associado à utilização terapêutica de ezetimiba.

A utilização concomitante de rosuvastatina e gemfibrozil resultou num aumento de 2 vezes da C_{max} e AUC da rosuvastatina (ver secção 4.4).

Com base em dados de estudos de interação específicos, não é esperada nenhuma interação farmacocinética relevante com fenofibrato, contudo, pode ocorrer uma interação farmacodinâmica. O gemfibrozil, fenofibrato, outros fibratos e niacina (ácido nicotínico) em doses hipolipemiantes (> ou igual a 1 g/dia) aumentam o risco de miopatia quando administrados concomitantemente com inibidores da redutase da HMG-CoA, provavelmente porque podem provocar miopatia quando administrados isoladamente.

Inibidores da protease

Apesar de se desconhecer o mecanismo de interação exato, a utilização concomitante com inibidores da protease pode aumentar fortemente a exposição à rosuvastatina (ver Tabela 1). Num estudo farmacocinético, a administração concomitante de 10 mg de rosuvastatina e a combinação de 2 inibidores da protease (300 mg atazanavir/100 mg de ritonavir) em voluntários saudáveis foi associada a um aumento da AUC e da C_{max} da rosuvastatina em aproximadamente 3 vezes e 7 vezes, respetivamente. A utilização concomitante de rosuvastatina e algumas combinações de inibidores da protease pode ser considerada após cuidadosa avaliação dos ajustes na dose de rosuvastatina baseados no aumento expectável da exposição à rosuvastatina (ver secções 4.2, 4.4 e Tabela 1 na secção 4.5).

Inibidores das proteínas transportadoras

A rosuvastatina é um substrato para certas proteínas transportadoras incluindo o transportador de captação hepático OATP1B1 e o transportador de efluxo BCRP. A administração concomitante de rosuvastatina com medicamentos que são inibidores destas proteínas transportadoras pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas da rosuvastatina e num risco aumentado de miopatia (ver secções 4.2, 4.4 e Tabela 1 na secção 4.5).

Ácido fusídico

O risco de miopatia incluindo rabdomiólise pode ser aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico sistémico com estatinas. O mecanismo desta interação (seja farmacodinâmico ou farmacocinético, ou ambas) é ainda desconhecido. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo algumas mortes) em doentes tratados com esta associação.

Se for necessário tratamento com ácido fusídico sistémico, o tratamento com rosuvastatina deve ser interrompido durante a totalidade do tratamento com ácido fusídico. Ver também secção 4.4.

Outras interações

Enzimas do citocromo P450

Os resultados de estudos in vitro e in vivo demonstram que a rosuvastatina não é nem um inibidor nem um indutor das isoenzimas do citocromo P450. Além disso, a rosuvastatina é um substrato pobre destas isoenzimas. Por conseguinte, não são esperadas interações com fármacos cujo metabolismo é mediado pelo citocromo P450. Não se observaram interações clinicamente relevantes entre a rosuvastatina quer com o fluconazol (um inibidor do CYP2C9 e CYP3A4) quer com o cetoconazol (um inibidor do CYP2A6 e CYP3A4).

Em estudos pré-clínicos, foi demonstrado que a ezetimiba não induz enzimas do citocromo P450 metabolizadoras de fármacos. Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre a ezetimiba e fármacos que se sabe serem metabolizados pelos citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4, ou N-acetiltransferase.

Antiácidos

A administração concomitante de antiácidos diminuiu a taxa de absorção de ezetimiba, mas não teve qualquer efeito na biodisponibilidade de ezetimiba. Esta diminuição na taxa de absorção não é considerada clinicamente significativa.

A administração simultânea de rosuvastatina com uma suspensão de antiácido contendo hidróxido de alumínio e de magnésio originou uma redução de aproximadamente 50% da concentração plasmática de rosuvastatina. Este efeito foi atenuado quando o antiácido foi administrado 2 horas após a administração de rosuvastatina. Não foi investigada a relevância clínica desta interação.

Colestiramina

A administração concomitante de colestiramina diminuiu a média da área sob a curva (AUC) de ezetimiba total (ezetimiba + glucuronido de ezetimiba) em aproximadamente 55%. A redução adicional do colesterol lipoproteico de baixa densidade (C- LDL) devido à associação de ezetimiba à colestiramina pode ser diminuída por esta interação (ver secção 4.2).

Anticoagulante, antagonistas da Vitamina K

A administração concomitante de ezetimiba (10 mg uma vez por dia) não teve qualquer efeito na biodisponibilidade da varfarina e no tempo de protrombina num estudo realizado em 12 adultos do sexo masculino saudáveis. No entanto, existem notificações pós-comercialização de um aumento do INR em doentes a quem foi administrado ezetimiba concomitantemente com varfarina ou fluindiona. Se Rozetin for adicionado à varfarina, a outro anticoagulante cumarínico ou a fluindiona, o INR deve ser devidamente monitorizado (ver secção 4.4).

À semelhança dos outros inibidores da redutase da HMG-CoA, o início da terapêutica ou o aumento da dose de rosuvastatina em doentes tratados concomitantemente com antagonistas da vitamina K (p. ex. varfarina ou outro anticoagulante cumarínico) pode originar um aumento do INR. A interrupção ou redução da dose de rosuvastatina pode resultar num decréscimo do INR. Nestas situações, é desejável a monitorização apropriada do INR.

Eritromicina

A utilização concomitante de rosuvastatina e eritromicina resultou num decréscimo de 20% na AUC(0-t) e um decréscimo de 30% na Cmax da rosuvastatina. Esta

interação pode ser provocada pelo aumento da motilidade intestinal causada pela eritromicina.

Contracetivo oral/terapêutica hormonal de substituição (THS)

A utilização concomitante de rosuvastatina e um contracetivo oral resultou num aumento da AUC de

etinilestradiol e norgestrel de 26% e 34%, respetivamente. Deve ter-se em consideração este aumento dos níveis plasmáticos aquando a seleção da dose do contracetivo oral. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em indivíduos a tomar concomitantemente rosuvastatina e THS e, como tal um efeito semelhante não pode ser excluído. Contudo, em ensaios clínicos, esta associação tem sido amplamente utilizada em mulheres e foi bem tolerada.

Em estudos de interação clínica, a ezetimiba não teve qualquer efeito na farmacocinética dos contracetivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel).

Estatinas

Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas aquando da administração concomitante de ezetimiba com atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina ou rosuvastatina.

Outros medicamentos

Com base em dados de estudos de interação específicos, não são esperadas interações clinicamente relevantes entre a rosuvastatina e a digoxina. Em estudos de interação clínica, a ezetimiba não teve qualquer efeito na farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipzida, tolbutamida ou midazolam durante a administração concomitante. A cimetidina, quando administrada concomitantemente com ezetimiba, não teve efeito na biodisponibilidade de ezetimiba.

Ezetimiba/rosuvastatina

A administração concomitante de 10 mg de rosuvastatina e 10 mg de ezetimiba resultou num aumento de 1,2 vezes da AUC da rosuvastatina em doentes hipercolesterolémicos (Tabela 1). Em relação aos efeitos adversos, a interação farmacodinâmica entre rosuvastatina e ezetimiba não pode ser excluída (ver secção 4.4).

Ticagrelor

Ticagrelor pode afetar a excreção renal de rosuvastatina, aumentando o risco de acumulação de rosuvastatina. Embora o mecanismo exato de ação não seja conhecido, em alguns casos, a utilização concomitante de ticagrelor e rosuvastatina levou à diminuição da função renal, aumento do nível de CPK e rabdomiólise.

Interações que requerem ajustes na dose de rosuvastatina (ver também Tabela 1)

Quando for necessário administrar concomitantemente rosuvastatina com outros medicamentos conhecidos por aumentarem a exposição à rosuvastatina, as doses devem ser ajustadas. Iniciar com uma dose diária de 5 mg de rosuvastatina se o aumento expectável na exposição (AUC) for de aproximadamente 2 vezes ou superior. A dose máxima diária deve ser ajustada para que a exposição expectável à rosuvastatina não exceda a exposição de uma dose diária de 40 mg de rosuvastatina quando administrada a medicamentos que não interagem, por exemplo, uma dose

APROVADO EM

09-04-2022

INFARMED

de 20 mg de rosuvastatina com gemfibrozil (aumento de 1,9 vezes) e uma dose de 10 mg de rosuvastatina com a combinação atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 vezes).

Se for observado que o medicamento aumenta a AUC da rosuvastatina menos do que 2 vezes, a dose inicial não necessita de ser diminuída mas devem ser tidas precauções se houver aumento de dose de rosuvastatina acima de 20 mg.

Tabela 1: Efeitos da administração concomitante de medicamentos na exposição à rosuvastatina (AUC; por ordem decrescente de magnitude) de ensaios clínicos publicados

Aumento de 2 vezes ou mais de 2 vezes na AUC da rosuvastatina		
Regime posológico do medicamento que interage	Regime posológico da rosuvastatina	Aumento na AUC da rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) um vez ao dia durante 15 dias	10 mg dose única	7.4-vezes ↑
Ciclosporin 75 mg – 200 mg BID, 6 meses	10 mg OD, 10 dias	7.1-vezes ↑
Darolutamida 600 mg BID, 5 dias	5 mg, dose única	5.2-vezes ↑
Atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg OD, 8 dias	10 mg, dose única	3.1-vezes ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dias	5 mg dose única	3.8-vezes ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dose única	2.7-vezes ↑
Ombitasvir 25 mg / paritaprevir 150 mg / ritonavir 100 mg OD / dasabuvir 400 mg BID, 14 dias	5 mg, dose única	2.6-vezes ↑
Grazoprevir 200 mg / elbasvir 50 mg OD, 11 dias	10 mg, dose única	2.3-vezes ↑
Glecaprevir 400 mg / pibrentasvir 120 mg OD, 7 dias	5 mg OD, 7 dias	2.2-vezes ↑
Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg BID, 17 dias	20 mg OD, 7 dias	2.1-vezes ↑
Clopidogrel 300 mg dose de carga, seguido de 75 mg às 24 horas	20 mg, dose única	2-vezes ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dias	80 mg, dose única	1.9-vezes ↑
Aumento de menos de 2 vezes na AUC da rosuvastatina		
Regime posológico do medicamento que interage	Regime posológico da rosuvastatina	Alteração na AUC da rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dias	10 mg, dose única	1.6-vezes ↑
Darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg BID,	10 mg OD, 7 dias	1.5-vezes ↑

APROVADO EM

09-04-2022

INFARMED

7 dias		
Tipranavir 500 mg / ritonavir 200 mg 11 dias	10 mg, dose única	1.4-vezes ↑
Dronedarone 400 mg BID	Not available	1.4-vezes ↑
Itraconazol 200 mg OD, 5 dias	10 mg, dose única	**1.4-vezes ↑
Ezetimiba 10 mg OD, 14 dias	10 mg, OD, 14 dias	**1.2-vezes ↑
Diminuição na AUC da rosuvastatina		
Regime posológico do medicamento que interage	Regime posológico da rosuvastatina	Alteração na AUC da rosuvastatina*
Eritromicina 500 mg QID, 7 dias	80 mg, dose única	20% ↓
Baicalina 50 mg TID, 14 dias	20 mg, dose única	47% ↓
<p>* Os dados apresentados como alteração de x vezes representam um simples rácio entre rosuvastatina administrada concomitantemente e rosuvastatina administrada em monoterapia. Os dados apresentados como alteração na % representam a % de diferença relativamente à rosuvastatina em monoterapia. O aumento é indicado por "↑", diminuição por "↓".</p> <p>** Foram realizados vários estudos de interação com diferentes dosagens de rosuvastatina, a tabela representa as razões mais significativas. AUC = área sob a curva; OD = uma vez por dia; BID = duas vezes por dia; TID = três vezes por dia; QID = quatro vezes por dia.</p>		

Os medicamento ou associações seguintes não tiveram um efeito clinicamente significativo na proporção da AUC da rosuvastatina na coadministração:

Aleglitazar 0,3 mg durante 7 dias; fenofibrato 67 mg TID durante 7 dias; fluconazol 200 mg OD durante 11 dias; fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg BID durante 8 dias; cetoconazol 200 mg BID durante 7 dias; rifampicina 450 mg OD durante 7 dias; silimarina 140 mg TID durante 5 dias.

População pediátrica

Estudos de interação foram apenas realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Rozetin está contraindicado na gravidez e amamentação. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos apropriados.

Gravidez

Não estão disponíveis dados clínicos sobre a utilização de ezetimiba durante a gravidez. Estudos em animais sobre a utilização de ezetimiba em monoterapia não demonstraram quaisquer evidências de efeitos nefastos diretos ou indiretos na gravidez, desenvolvimento embriofetal, nascimento ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Dado que o colesterol e outros produtos da biossíntese do colesterol são essenciais para o desenvolvimento do feto, o risco potencial da inibição da redutase da HMG-

CoA supera a vantagem do tratamento durante a gravidez. Estudos em animais fornecem dados limitados no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Se a doente engravidar durante a utilização de Rozetin, o tratamento deverá ser imediatamente interrompido.

Amamentação

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

No rato, a rosuvastatina é excretada no leite. Não existem dados sobre a excreção de rosuvastatina no leite humano (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não estão disponíveis quaisquer dados de ensaios clínicos sobre os efeitos de ezetimiba ou rosuvastatina na fertilidade humana. A ezetimiba não teve qualquer efeito na fertilidade de ratos fêmea ou macho, a rosuvastatina em doses mais elevadas demonstrou toxicidade testicular em macacos e cães (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos para determinar o efeito sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, na condução de veículos ou utilização de máquinas, é necessário ter em conta que podem ocorrer tonturas durante o tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas previamente notificadas para um dos componentes individuais (ezetimiba ou rosuvastatina) podem ser potenciais efeitos indesejáveis com Rozetin. Em estudos clínicos com a duração máxima de 112 semanas, a ezetimiba 10 mg uma vez por dia foi administrada em monoterapia em 2396 doentes, ou com uma estatina em 11308 doentes ou com fenofibrato em 185 doentes.

As reações adversas foram geralmente ligeiras e transitórias. A incidência global dos efeitos secundários foi semelhante entre a ezetimiba e o placebo. Da mesma forma, a taxa de descontinuação devido a efeitos adversos foi comparável entre a ezetimiba e o placebo.

As reações adversas observadas com rosuvastatina são geralmente de carácter ligeiro e transitório. Em ensaios clínicos controlados, menos de 4% dos doentes tratados com rosuvastatina foram retirados dos estudos devido a reações adversas.

De acordo com os dados disponíveis, 1200 doentes em estudos clínicos tomaram concomitantemente rosuvastatina e ezetimiba. Conforme notificado na literatura publicada, os eventos adversos mais frequentes relacionados com o tratamento concomitante de rosuvastatina e ezetimiba em doentes com hipercolesterolemia são aumento das transaminases hepáticas, problemas gastrointestinais e dores musculares.

Estes são efeitos indesejáveis conhecidos das substâncias ativas. No entanto, não é possível excluir uma interação farmacodinâmica, em termos de efeitos adversos, entre a rosuvastatina e a ezetimiba (ver secção 5.2).

Lista tabelada de reações adversas

A frequência de reações adversas é listada de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Muito raros ($< 1/10000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos Segundo a base de dados MedDRA	Frequência	Efeito indesejáveis
Doenças do sangue e do sistema linfático	raros	Trombocitopenia ²
	desconhecido	Trombocitopenia ⁵
Doenças do sistema imunitário	raros	Reações de hipersensibilidade incluindo angioedema ²
	desconhecido	Hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticaria, anafilaxia e angioedema) ⁵
Doenças endócrinas	frequentemente	Diabetes mellitus ^{1,2}
Doenças do metabolismo e da nutrição	pouco frequentes	Diminuição do apetite ³
	frequentemente	
Perturbações do foro psiquiátrico	desconhecido	Depressão ^{2,5}
Doenças dos sistema nervoso	frequentemente	Cefaleia ^{2,4} , tonturas ²
	pouco	Parestesia ⁴
	muito raros	Polineuropatia ² , perda de memória ²
	desconhecido	Neuropatia periférica ² , alterações do sono (incluindo insónias e pesadelos) ² , tonturas ⁵ , parestesia ⁵
Vasculopatias	pouco frequentes	Afrontamentos ³ , hipertensão ³
	frequentemente	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	pouco frequentes	Tosse ³
	desconhecido	Tosse ² , dispneia ^{2,5}
Doenças gastrointestinais	frequentemente	Obstipação ² , náuseas ² , dor abdominal ^{2,3} ,
	pouco frequentes	Dispepsia ³ , Afeção do refluxo gastrointestinal ³ , náuseas ³ , boca seca ⁴ , gastrite ⁴
	raros	Pancreatite ²
	desconhecido	Diarreia ² , pancreatite ⁵ , obstipação ⁵
Afeções hepatobiliares	raros	Transaminases hepáticas aumentadas ²
	muito raros	Icterícia ² , hepatite ²

APROVADO EM

09-04-2022

INFARMED

	desconhecido	Hepatite ⁵ , colelitíase ⁵ , colecistite ⁵
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	pouco	Prurido ^{2,4} , erupção cutânea ^{2,4} ,
	desconhecido	Síndrome de Stevens-Johnson ² , Eritema multiforme ⁵ , reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	frequentes	Mialgia ^{2,4}
	pouco frequentes	Artralgia ³ , espasmos musculares ³ , dor cervical ³ , dorsalgia ⁴ , fraqueza muscular ⁴ , dor nas extremidades ⁴
	raros	Miopatia (incluindo miosite) ² , rabdomiólise ² Síndrome tipo lúpus, rutura muscular
	muito raros	Artralgia ²
	desconhecido	Miopatia necrosante imunomediada ² , afeções dos tendões (por vezes complicadas devido a rutura ²), Mialgia ⁵ , Miopatia/rabdomiólise ⁵ (ver secção 4.4)
Doenças renais e urinárias	muito raros	Hematúria ²
Doenças dos órgãos genitais e da mama	muito raros	Ginecomastia ²
Exames complementares de diagnóstico	frequentes	Aumento de ALT e/ou AST ⁴
	pouco frequentes	Aumento de ALT e/ou AST ³ , Aumento da CPK no sangue ³ , Aumento da gama-glutamilttransferase ³ , testes anormal da função hepática ³
Perturbações gerais e alterações no local de administração	frequentes	Astenia ² , fadiga ³
	pouco frequentes	Dor torácica ³ , dor ³ , astenia ⁴ , Edema periférico ⁴
	desconhecido	Edema ² , astenia ⁵

1 A frequência dependerá da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², triglicéridos 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 doentes tratados com ezetimiba (N=2396) e com maior incidência do que com o placebo (N = 1159)

4 Ezetimiba administrada concomitantemente com uma estatina. Foram observadas reações adversas em doentes a tomar ezetimiba administrada concomitantemente com uma estatina (N = 11308) e com maior incidência do que na estatina administrada em monoterapia (N = 9361).

5 Reações adversas adicionais de ezetimiba, notificadas na experiência pós-comercialização (com ou sem estatina).

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

Efeitos renais

Em doentes tratados com rosuvastatina, foi observada proteinúria, detetada 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 10 mg e 20 mg, e em aproximadamente 3% dos doentes tratados com 40 mg. Com a dose de 20 mg, foi observada uma variação menor, desde ausência ou vestígios até um resultado

+. Na maioria dos casos, a proteinúria diminui ou desaparece espontaneamente com a continuação da terapêutica. Até ao momento, a análise de dados provenientes de 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 doentes tratados com rosuvastatina e os dados de estudos clínicos demonstram que a ocorrência é baixa.

Efeitos musculoesqueléticos

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

Em doentes tratados com rosuvastatina, foi observado um aumento dos níveis de CK relacionados com a dose; na maioria dos casos, essa elevação foi ligeira, assintomática e transitória. Se os níveis de CK forem elevados (> 5 x LSN), o tratamento deve ser interrompido (ver secção 4.4).

Efeitos hepáticos

Tal como com os outros inibidores da redutase da HMG-CoA, um aumento das transaminases, relacionado com a dose, foi observado num pequeno número de doentes a tomar rosuvastatina; a maioria dos casos foram ligeiros, assintomáticos e transitórios.

A taxa de notificação de rabdomiólise, eventos renais graves e eventos hepáticos graves (consistindo principalmente no aumento das transaminases hepáticas) é superior com a dose de 40 mg de rosuvastatina.

Os seguintes efeitos adversos foram notificados com algumas estatinas:

Disfunção sexual;

Casos raros de doença pulmonar intersticial, especialmente em terapêutica de longa duração (ver secção 4.4)

Valores laboratoriais

Em ensaios clínicos controlados em monoterapia, a incidência de aumentos clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST \geq 3 x LSN, consecutivos) foi semelhante entre a ezetimiba (0,5%) e o placebo (0,3%). Em

ensaios de administração concomitante, a incidência foi de 1,3% para doentes tratados com ezetimiba administrada concomitante com uma estatina e de 0,4% para doentes tratados com uma estatina em monoterapia. Estes aumentos foram geralmente assintomáticos, não associados a colestatase e retomaram os valores basais após interrupção da terapêutica ou com a continuação do tratamento (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos, foi reportado CPK > 10 x LSN para 4 de 1674 (0,2%) doentes que receberam ezetimiba em monoterapia versus 1 de 786 (0,1%) doentes que receberam placebo, e para 1 de 917 (0,1%) doentes medicados concomitantemente com ezetimiba e uma estatina versus 4 de 929 (0,4%) doentes que receberam estatina em monoterapia. Não houve excesso de miopatia ou rbdomiólise associadas à ezetimiba em comparação com o braço de controlo relevante (placebo ou estatina em monoterapia) (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de rosuvastatina + ezetimiba em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas (ver secção 5.1).

Rosuvastatina

As elevações da creatina quinase > 10 x LSN e os sintomas musculares após exercício ou aumento da atividade física foram observados mais frequentemente em ensaios clínicos de 52 semanas em crianças e adolescentes em comparação com os adultos. Noutros aspetos, o perfil de segurança de rosuvastatina foi semelhante em crianças e adolescentes em comparação com adultos.

Ezetimiba

Num estudo que envolveu doentes pediátricos (6 a 10 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar ou não familiar heterozigótica (n = 138), foram observadas elevações de ALT e/ou AST (≥ 3 x LSN, consecutivos) em 1,1% dos doentes (1 doente) tratados com ezetimiba em comparação com 0% no grupo de placebo. Não ocorreram elevações da CPK (≥ 10 x LSN). Não foram notificados casos de miopatia.

Num estudo separado que envolveu doentes adolescentes (10 a 17 anos de idade), com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (n=248), foram observadas elevações de ALT e/ou AST (≥ 3 x LSN, consecutivos) em 3% dos doentes (4 doentes) tratados com ezetimiba/sinvastatina em comparação com 2% (2 doentes) no grupo de sinvastatina em monoterapia; estes valores foram de 2% (2 doentes) e de 0%, respetivamente, para a elevação da CPK (≥ 10 x LSN). Não foram notificados casos de miopatia.

Estes ensaios não foram adequados para comparação de reações adversas medicamentosas raras.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

APROVADO EM

09-04-2022

INFARMED

ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, devem ser aplicadas medidas sintomáticas e de suporte.

Ezetimiba

Nos estudos clínicos, a administração 50 mg/dia de ezetimiba a 15 indivíduos saudáveis até um período de 14 dias, ou de 40 mg/dia a 18 doentes com hipercolesterolemia primária até um período de 56 dias foi, de modo geral, bem tolerada. Nos animais, não foi observada toxicidade após a administração oral de doses únicas de 5000 mg/kg de ezetimiba em ratos e ratinhos e de 3000 mg/kg em cães.

Foram notificados poucos casos de sobredosagem com ezetimiba: a maioria não foi associada a experiências adversas. As experiências adversas notificadas não foram graves.

Rosuvastatina

Não existem dados de literatura publicados sobre a sobredosagem de rosuvastatina. Não existe um tratamento específico na eventualidade de ocorrer sobredosagem com rosuvastatina. Os níveis de CK e da função hepática devem ser monitorizados. A hemodiálise não será, provavelmente, benéfica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes modificadores de lípidos, combinação de vários agentes modificadores de lípidos, código ATC: C10BA06

Mecanismo de ação

O colesterol plasmático é derivado da absorção intestinal e da síntese endógena. Rozetin contém ezetimiba e rosuvastatina, 2 compostos hipolipemiantes com mecanismos de ação complementares. Rozetin reduz o colesterol total elevado (C total), C-LDL, apolipoproteína B (Apo B), triglicérideos (TG) e C-não-HDL, e aumenta o colesterol da lipoproteína de alta densidade (C-HDL) através inibição dupla da absorção e síntese do colesterol.

Ezetimiba

A ezetimiba é uma nova classe de compostos hipolipemiantes que inibem seletivamente a absorção intestinal de colesterol e esteróis vegetais relacionados. A ezetimiba é ativa por via oral e possui um mecanismo de ação que difere das outras

classes de compostos hipocolesterolemiantes (p. ex., estatinas, sequestrantes dos ácidos biliares [resinas], derivados do ácido fíbrico e estanois vegetais). O alvo molecular de ezetimiba é o transportador esteroide Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que é o responsável pela absorção intestinal de colesterol e de fitoesteróis.

Rosuvastatina

A rosuvastatina é um inibidor seletivo e competitivo da redutase da HMG-CoA, 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 recetores 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

Ezetimiba

A ezetimiba fixa-se na bordadura 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 doentes hipercolesterolémicos, 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 triglicéridos, ácidos gordos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol ou de vitaminas lipossolúveis A e D.

Estudos epidemiológicos estabeleceram que a morbidade e mortalidade cardiovascular variam diretamente com o nível de C-total e C-LDL e inversamente com o nível de C- HDL.

A administração de ezetimiba com uma estatina é eficaz na redução do risco de eventos cardiovasculares em doentes com doença cardíaca coronária e antecedentes de síndrome coronário agudo (SCA).

Rosuvastatina

A rosuvastatina reduz os níveis elevados de C-LDL, C-total e triglicéridos e aumenta o nível de C-HDL. Reduz ainda a ApoB, o C-não-HDL, C-VLDL, TG- VLDL e aumenta a ApoA-I (ver Tabela 2).

A rosuvastatina reduz também os rácios de C-LDL/C-HDL, C-Total/C-HDL e C-não-HDL/C-HDL e de ApoB/ApoA-I.

Tabela 2: Dose-resposta em doentes com hipercolesterolemia primária (tipos IIa e IIb)

(alteração percentual média ajustada em relação aos valores basais)

Dose	N	C-LDL	C-Total	C-HDL	TG	C-não-HDL	Apo B	Apo A-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4

APROVADO EM

09-04-2022

INFARMED

20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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 às 4 semanas, mantendo-se subsequentemente.

Eficácia e segurança clínicas

Ezetimiba

Em estudos clínicos controlados, a ezetimiba, quer em monoterapia quer coadministrada com uma estatina, reduziu significativamente o C-total, C- LDL, a Apo B e os TG, e aumentou o C-HDL em doentes com hipercolesterolemia.

Hipercolesterolemia primária

Num estudo com 8 semanas de duração, realizado em dupla ocultação e controlado por placebo, 769 doentes com hipercolesterolemia que já recebiam estatinas em monoterapia e que não atingiam o objetivo de C-LDL (2,6 a 4,1 mmol/l [100 a 160 mg/dl], consoante as características na situação basal) do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol (PNEC) foram aleatorizados para receber 10 mg de ezetimiba ou placebo para além da terapêutica que já recebiam com estatinas.

Entre os doentes tratados com estatinas que não atingiam o objetivo de C-LDL na situação basal (~82%), foram significativamente mais os doentes aleatorizados para a ezetimiba que atingiram o objetivo de C- LDL no parâmetro de avaliação do estudo comparativamente com os doentes aleatorizados

para o placebo, 72% e 19%, respetivamente. As reduções de C-LDL correspondentes foram significativamente diferentes (25% e 4% para a ezetimiba versus o placebo, respetivamente). Além disso, a ezetimiba adicionada à terapêutica em curso com estatinas diminuiu significativamente o C-total, a ApoB e os TG, e aumentou o C-HDL, comparativamente com o placebo. A ezetimiba ou o placebo adicionados à terapêutica com estatinas reduziram a proteína C reativa em 10% ou 0% desde a situação basal, respetivamente.

Em dois estudos com 12 semanas de duração, realizados em dupla ocultação, aleatorizados e controlados por placebo, envolvendo 1719 doentes com hipercolesterolemia primária, a ezetimiba, na dose de 10 mg, reduziu significativamente o C-total (13%), o C-LDL (19%), a ApoB (14%) e os TG (8%), e aumentou o C-HDL (3%) comparativamente com o placebo.

Além disso, a ezetimiba não revelou nenhum efeito sobre as concentrações plasmáticas de vitaminas A, D e E solúveis em gordura, nenhum efeito sobre o tempo de protrombina e, tal como outros agentes hipolipemiantes, não afetou a produção da hormona esteroide adrenocortical.

Rosuvastatina

A rosuvastatina é eficaz em adultos com hipercolesterolemia, com e sem hipertrigliceridemia, independentemente da raça, sexo ou idade, e em populações especiais como diabéticos ou doentes com hipercolesterolemia familiar.

Com base em dados de Fase III agrupados, a rosuvastatina demonstrou ser eficaz no tratamento da maioria dos doentes com hipercolesterolemia dos tipos IIa e IIb (C-LDL médio na situação basal de cerca de 4,8 mmol/l) para objetivos reconhecidos

APROVADO EM

09-04-2022

INFARMED

das linhas de orientação da Sociedade Europeia de Aterosclerose (European Atherosclerosis Society, EAS; 1998); cerca de 80% dos doentes tratados com a dose de 10 mg alcançaram os objetivos da EAS no que respeita a níveis de C-LDL (< 3 mmol/l).

Num estudo de grandes dimensões, 435 doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram medicados com rosuvastatina, em doses de 20 a 80 mg, num desenho de titulação forçada. Todas as doses demonstraram exercer um efeito benéfico sobre os parâmetros lipídicos e foram atingidos os objetivos alvo em tratamento. Após titulação até uma dose diária de 40 mg (12 semanas de tratamento), o C-LDL foi reduzido em 53%. 33% dos doentes alcançaram os objetivos estabelecidos nas linhas de orientação da EAS no que respeita aos níveis de C-LDL (< 3 mmol/l).

Num ensaio de titulação forçada, em regime aberto, foi avaliada a resposta de 42 doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica a doses de 20 a 40 mg de rosuvastatina. Na população global, a redução média do C-LDL foi de 22%.

Associação rosuvastatina + ezetimiba

Um ensaio clínico aleatorizado, com dupla ocultação, de grupo paralelo, com a duração de 6 semanas avaliou a segurança e eficácia de ezetimiba (10 mg) adicionada à terapêutica fixa de rosuvastatina vs. aumento da dose de 5 para 10 mg ou de 10 para 20 mg (n = 440). Os dados agrupados demonstraram que a ezetimiba adicionada à terapêutica de rosuvastatina estável de 5 mg ou 10 mg reduziu o C-LDL em 21%. Por outro lado, a duplicação da dose de rosuvastatina para 10 mg ou 20 mg reduziu o C-LDL em 5,7% (diferença entre grupos de 15,2%, p < 0,001). Individualmente, a terapêutica de ezetimiba adicionada de rosuvastatina 5 mg reduziu o C-LDL mais do que a rosuvastatina 10 mg (diferença de 12,3%, p < 0,001), e a terapêutica de ezetimiba adicionada de rosuvastatina 10 mg reduziu o C-LDL mais do que a rosuvastatina 20 mg (diferença de 17,5%, p < 0,001).

Foi realizado um estudo aleatorizado com a duração de 6 semanas para investigar a eficácia e segurança de rosuvastatina 40 mg administrada em monoterapia ou em combinação com ezetimiba 10 mg em doentes com elevado risco de doença cardíaca coronária (n = 469). Um número significativamente maior de doentes a tomar rosuvastatina/ezetimiba, em comparação com a administração em monoterapia de rosuvastatina, alcançou o seu objetivo de C-LDL ATP III (< 100 mg/dl, 94,0% vs. 79,1%, p < 0,001). A terapêutica de rosuvastatina 40 mg foi eficaz na melhoria do perfil lipídico aterogénico nesta população de alto risco.

Um estudo aleatorizado, de regime aberto e com a duração de 12 semanas investigou o nível de redução de C-LDL em cada braço de tratamento (rosuvastatina + ezetimiba 10 mg + 10 mg, 20 mg + 20 mg, 40 mg + 10 mg, 80 mg + 10 mg). 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 < 0,05). O tratamento com uma combinação de rosuvastatina de dose elevada reduziu o C-LDL em 63,5% em comparação com uma redução de 57,4 com a combinação de sinvastatina de dose elevada (p < 0,001).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rozetin em todos os subgrupos da população pediátrica

no tratamento de colesterol elevado (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não existe qualquer interação farmacocinética substancial entre os 2 componentes desta preparação de dose fixa.

Os valores de AUC média e C_{max} para ezetimiba e rosuvastatina totais não foram diferentes entre os grupos de monoterapia e coadministração de 10 mg de rosuvastatina e 10 mg de ezetimiba.

Absorção

Ezetimiba

Após administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e extensivamente conjugada com um glucurónido fenólico farmacologicamente ativo (ezetimiba-glucurónido). As concentrações plasmáticas máximas médias (C_{max}) ocorrem no espaço de 1 - 2 horas no caso da ezetimiba-glucurónido e de 4 - 12 horas no caso da ezetimiba. Não foi possível determinar a biodisponibilidade absoluta da ezetimiba dado o composto ser virtualmente insolúvel em meio aquoso adequado para injeção.

A administração concomitante de alimentos (refeições com alto teor de gordura ou sem gordura) não revelou qualquer efeito sobre a biodisponibilidade oral da ezetimiba quando administrada sob a forma de comprimidos de 10 mg de ezetimiba. A ezetimiba pode ser administrada com ou sem alimentos.

Rosuvastatina

As concentrações máximas de rosuvastatina no plasma são alcançadas cerca de 5 horas após administração oral. A biodisponibilidade absoluta é de cerca de 20%.

Distribuição

Ezetimiba

A ezetimiba e a ezetimiba-glucurónido ligam-se em 99,7% e entre 88 - 92% a proteínas plasmáticas humanas, respetivamente.

Rosuvastatina

A rosuvastatina é captada extensivamente pelo fígado, o local primário de síntese do colesterol e de depuração do colesterol LDL. O volume de distribuição da rosuvastatina é de cerca de 134 l. Cerca de 90% da rosuvastatina liga-se a proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina.

Biotransformação

Ezetimiba

A ezetimiba é metabolizada principalmente no intestino delgado e no fígado por via de conjugação com glucurónido (uma reação de fase II), com subsequente excreção biliar. Foi observado metabolismo oxidativo (uma reação de fase I) mínimo em todas as espécies avaliadas. A ezetimiba e a ezetimiba-glucurónido são os principais compostos derivados do fármaco detetados no plasma, constituindo

aproximadamente 10 - 20% e 80 - 90% do fármaco total no plasma, respetivamente. Tanto a ezetimiba como a ezetimiba-glucurónido são eliminadas lentamente a partir do plasma, com evidências de significativa reciclagem

enterohepática. A semivida da ezetimiba e da ezetimiba-glucurónido é de cerca de 22 horas.

Rosuvastatina

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

Eliminação

Ezetimiba

Após administração oral de [14C]-ezetimiba (20 mg) a indivíduos humanos, a ezetimiba total representou aproximadamente 93% da radioatividade total no plasma. Aproximadamente 78 e 11% da radioatividade administrada foram recuperados nas fezes e urina, respetivamente, ao longo de um período de colheita de 10 dias. Ao fim de 48 horas, não se observaram níveis detetáveis de radioatividade no plasma.

Rosuvastatina

Aproximadamente 90% da dose de rosuvastatina é excretada inalterada nas fezes (consistindo em substância ativa absorvida e não absorvida) e a parte restante é excretada na urina. Aproximadamente 5% é excretada inalterada na urina. A semivida de eliminação no plasma é de cerca de 19 horas. A semivida de eliminação não aumenta nas doses mais elevadas. A média geométrica da depuração plasmática é de cerca de 50 litros/hora (coeficiente de variação de 21,7%). Tal como sucede com outros inibidores da redutase da HMG-CoA, a absorção hepática da rosuvastatina envolve o transportador transmembrana OATP-C. Este transportador é importante na eliminação hepática da rosuvastatina.

Linearidade

A exposição sistémica à rosuvastatina aumenta proporcionalmente com a dose. Não se verificam alterações dos parâmetros farmacocinéticos após múltiplas doses diárias.

Populações especiais

Compromisso hepático

Ezetimiba

Após uma única dose de 10 mg de ezetimiba, a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,7 vezes em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child Pugh de 5 - 6), comparativamente com indivíduos saudáveis. Num estudo de doses múltiplas (10 mg diariamente), com a duração de 14 dias, envolvendo doentes com compromisso hepático moderado (classificação de Child Pugh de 7 a 9), a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 4

vezes no Dia 1 e no Dia 14, comparativamente com indivíduos saudáveis. Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro. Devido aos efeitos desconhecidos do aumento da exposição a ezetimiba em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (classificação de Child Pugh > 9), a ezetimiba não é recomendada nestes doentes (ver secção 4.4).

Rosuvastatina

Num estudo envolvendo indivíduos com vários graus de compromisso hepático não se observaram evidências de aumento da exposição a rosuvastatina em indivíduos com classificações de Child-Pugh menores ou iguais a 7. No entanto, dois indivíduos com classificações de Child-Pugh de 8 e 9 revelaram um aumento da exposição sistémica de pelo menos 2 vezes comparativamente com indivíduos com classificações de Child-Pugh mais baixas. Não existe qualquer experiência em indivíduos com classificações de Child-Pugh superiores a 9.

Compromisso renal

Ezetimiba

Apos uma única dose de 10 mg de ezetimiba em doentes com doença renal grave ($n = 8$; CrCl media de ≤ 30 ml/min./1,73 m²), a AUC media de ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vezes, comparativamente com indivíduos saudáveis ($n = 9$). Este resultado não é considerado clinicamente significativo. Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal.

Um doente adicional neste estudo (pós-transplante renal e medicado com vários medicamentos, incluindo ciclosporina) revelou uma exposição 12 vezes maior a ezetimiba total.

Rosuvastatina

Num estudo envolvendo indivíduos com vários graus de compromisso renal, a doença renal ligeira a moderada não revelou qualquer influencia sobre a concentração plasmática de rosuvastatina ou do metabolito N-desmetilo. Indivíduos com insuficiência grave (CrCl < 30 ml/min.) revelaram um aumento de 3 vezes na concentração plasmática e um aumento de 9 vezes na concentração do metabolito N-desmetilo comparativamente com voluntários saudáveis. As concentrações plasmáticas de rosuvastatina no estado estacionário em indivíduos submetidos a hemodialise revelaram-se aproximadamente 50% maiores do que em voluntários saudáveis.

Idade e sexo

Ezetimiba

As concentrações plasmáticas de ezetimiba total são cerca de 2 vezes mais elevadas nos idosos (≥ 65 anos) do que nos jovens (18 - 45 anos). A redução do C-LDL e o perfil de segurança são comparáveis entre indivíduos idosos e jovens tratados com ezetimiba. Por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste posológico em idosos.

As concentrações plasmáticas de ezetimiba total são ligeiramente mais elevadas (aproximadamente 20%) nas mulheres do que nos homens. A redução do C-LDL e o perfil de segurança são comparáveis em homens e mulheres tratados com ezetimiba. Por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste posológico em função do sexo.

Rosuvastatina

Não se observaram efeitos clinicamente relevantes da idade ou do sexo sobre a farmacocinética da rosuvastatina em adultos.

Raça

Rosuvastatina

Estudos de farmacocinética demonstraram um aumento de cerca de 2 vezes na AUC mediana e C_{max} em indivíduos asiáticos (japoneses, chineses, filipinos, vietnamitas e coreanos) comparativamente com caucasianos. Os indivíduos asiáticos-indianos revelam um aumento de cerca de 1,3 na AUC mediana e na C_{max}. Uma análise farmacocinética da população não revelou quaisquer diferenças clinicamente relevantes em termos de farmacocinética entre grupos de raça caucasiana e de raça negra.

Polimorfismos genéticos

Rosuvastatina

A disposição de inibidores da redutase da HMG-CoA, incluindo a rosuvastatina, envolve as proteínas transportadoras OATP1B1 e BCRP. Em doentes com polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) e/ou ABCG2 (BCRP) existe um risco de aumento da exposição a rosuvastatina. Os polimorfismos individuais do SLCO1B1 c.521CC e do ABCG2 c.421AA estão associados a uma maior exposição a rosuvastatina (AUC) comparativamente com os génotipos SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC. Esta genotipagem específica não está estabelecida na prática clínica, mas nos doentes que se sabe serem portadores destes tipos de polimorfismos recomenda-se uma dose diária de rosuvastatina mais baixa.

População pediátrica

Ezetimiba

A farmacocinética da ezetimiba é semelhante entre crianças ≥ 6 anos e adultos. Dados farmacocinéticos na população pediátrica < 6 anos de idade não estão disponíveis. A experiência clínica em doentes pediátricos e adolescentes inclui doentes com HoFH, HeFH ou sitosterolemia.

Rosuvastatina

Os parâmetros farmacocinéticos da rosuvastatina em doentes pediátricos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica com idade entre 10 - 17 anos não foram totalmente caracterizados. Um pequeno estudo farmacocinético com rosuvastatina (administrado na forma de comprimidos) em 18 doentes pediátricos demonstrou que a exposição em doentes pediátricos parece comparável à exposição em doentes adultos. Além disso, os resultados indicam que não é esperado um grande desvio da proporcionalidade de dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de administração concomitante com ezetimiba e estatinas, os efeitos tóxicos observados foram essencialmente os efeitos normalmente associados às estatinas. Alguns dos efeitos tóxicos foram mais pronunciados do que os observados durante o tratamento com estatinas em monoterapia. Este facto é atribuído às interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas na sequência da administração concomitante. Tais interações não ocorreram nos estudos clínicos. Nos ratos,

ocorreram miopatias apenas após a exposição a doses várias vezes superiores à dose terapêutica humana (aproximadamente 20 x o nível de AUC para as estatinas e entre 500 e 2.000 vezes o nível de AUC para os metabolitos ativos).

A administração concomitante de ezetimiba e estatinas não demonstrou ser teratogénica em ratos. Em coelhos fêmea gestantes, foi observado um pequeno número de deformações esqueléticas (fusão das vértebras caudais e torácicas, número reduzido de vértebras caudais).

Numa série de ensaios in vivo e in vitro, a ezetimiba, administrada em monoterapia ou administrada concomitantemente com estatinas, não apresentou qualquer potencial genotóxico.

Ezetimiba

Os estudos de toxicidade crónica de ezetimiba realizados em animais, não identificaram quaisquer órgãos alvo para efeitos tóxicos. Em cães tratados durante 4 semanas com ezetimiba ($\geq 0,03$ mg/kg/dia), a concentração de colesterol na bília cística aumentou num fator de 2,5 - 3,5. No entanto, num estudo com duração de um ano realizado em cães aos quais foram administradas doses de, no máximo, 300 mg/kg/dia, não foi observado qualquer aumento da incidência de colelitíase ou outros efeitos hepatobiliares. Desconhece-se a relevância destes resultados para os humanos. Não pode ser excluído um risco litogénico associado à utilização terapêutica da ezetimiba.

Os testes de carcinogenicidade a longo prazo com ezetimiba foram negativos.

A ezetimiba não teve qualquer efeito na fertilidade de ratos macho ou fêmea, não foi teratogénico em ratos ou coelhos nem afetou o desenvolvimento pré-natal ou pós-natal. A ezetimiba atravessou a barreira placentária em ratos e coelhos fêmea gestantes que receberam doses múltiplas de 1000 mg/kg/dia.

A administração concomitante de ezetimiba com lovastatina resultou em efeitos letais para os embriões.

Rosuvastatina

Os dados pré-clínicos não revelam qualquer risco especial para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Não foram avaliados testes específicos para efeitos sobre o hERG. Algumas reações adversas não observadas em estudos clínicos, mas verificadas em animais a níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica foram as seguintes: alterações histopatológicas no fígado em estudos de toxicidade de dose repetida, provavelmente devidas à ação farmacológica da rosuvastatina, em ratos e ratinhos e de menor extensão, com efeitos na vesícula biliar em cães, mas não em macacos. Adicionalmente, foi observada toxicidade testicular em macacos e em cães com doses mais elevadas. A toxicidade reprodutiva foi evidente em ratos, pela redução do tamanho da ninhada, do seu peso e da sobrevivência das crias, com doses maternotóxicas, em que as exposições sistémicas foram, várias vezes, acima do nível de exposição terapêutica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

APROVADO EM

09-04-2022

INFARMED

Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra (E551)
Estearato de magnésio (E572)
Povidona K 30 (E1201)
Croscarmellose sódica (E468)
Laurilsulfato de sódio (E514)
Lactose mono-hidratada
Hipromelose

Revestimento:

Opadry Amarelo (5mg + 10mg):
Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Talco (E553b)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Opadry Bege (10mg + 10mg):
Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Talco (E553b)

Vivacoat Amarelo (20mg + 10mg):
Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)
Macrogol 4000 (E1521)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Opadry branco (40mg + 10mg):
Lactose mono-hidratada
Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

APROVADO EM

09-04-2022

INFARMED

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade. Este medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Rozetin 10 mg + 5 mg e 10 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película
Embalagens de 10, 15, 30, 60 e 100 comprimidos revestidos por película em blisters (OPA/Alu/PVC/Alu).

Rozetin 20 mg + 10 mg e 40 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película
Embalagens de 30, 60 e 100 comprimidos revestidos por película em blisters (OPA/Alu/PVC/Alu).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva Portugal, Lda
Miraflores Premium I
Alameda Fernão Lopes, 16 A - 8º piso A
1495-190 Algés

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Rozetin 5 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película:
Registo nº 5811658 no INFARMED I.P. – embalagem de 10 comprimidos revestidos por película
Registo nº 5811666 no INFARMED I.P. – embalagem de 15 comprimidos revestidos por película
Registo nº 5811674 no INFARMED I.P. – embalagem de 30 comprimidos revestidos por película
Registo nº 5811708 no INFARMED I.P. – embalagem de 60 comprimidos revestidos por película

Rozetin 10 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película
Registo nº 5811716 no INFARMED I.P. – embalagem de 10 comprimidos revestidos por película
Registo nº 5811724 no INFARMED I.P. – embalagem de 15 comprimidos revestidos por película
Registo nº 5811732 no INFARMED I.P. – embalagem de 30 comprimidos revestidos por película
Registo nº 5811740 no INFARMED I.P. – embalagem de 60 comprimidos revestidos por película

APROVADO EM

09-04-2022

INFARMED

Rozetin 20 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película

Registo nº 5811757 no INFARMED I.P. – embalagem de 30 comprimidos revestidos por película

Registo nº 5811765 no INFARMED I.P. – embalagem de 60 comprimidos revestidos por película

Rozetin 40 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película

Registo nº 5811773 no INFARMED I.P. – embalagem de 30 comprimidos revestidos por película

Registo nº 5811807 no INFARMED I.P. – embalagem de 60 comprimidos revestidos por película

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 abril 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO