

Plenance EZE®
rosuvastatina cálcica + ezetimiba

APRESENTAÇÕES

Cápsulas contendo 5 mg de rosuvastatina e 10 mg de ezetimiba em embalagens com 30 cápsulas (um frasco com 30 cápsulas).

Cápsulas contendo 10 mg de rosuvastatina e 10 mg de ezetimiba em embalagens com 30 cápsulas (um frasco com 30 cápsulas).

Cápsulas contendo 20 mg de rosuvastatina e 10 mg de ezetimiba em embalagens com 30 cápsulas (um frasco com 30 cápsulas).

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Plenance EZE® 5/10 contém 5,2mg de rosuvastatina cálcica (equivalente a 5mg de rosuvastatina) + 10mg de ezetimiba.

Cada cápsula de Plenance EZE® 10/10 contém 10,4mg de rosuvastatina cálcica (equivalente a 10mg de rosuvastatina) + 10mg de ezetimiba.

Cada cápsula de Plenance EZE® 20/10 contém 20,8mg de rosuvastatina cálcica (equivalente a 20mg de rosuvastatina) + 10mg de ezetimiba.

Excipientes: lactose monohidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, fosfato de sódio dibásico, laurilsulfato de sódio. Componentes das cápsulas: amarelo crepúsculo, dióxido de titânio, gelatina e vermelho allura 129*.

*Presente apenas nas cápsulas de Plenance EZE® 10/10 e Plenance EZE® 20/10.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

Parâmetro	Porcentagem de alteração em relação ao basal*						Diferença de tratamento†		
	Estrato I (R5)		Estrato II (R10)		Agrupado		Estrato I	Estrato II	Agrupado
	R5 + EZ10 (n=98)‡	R10 (n=96)‡	R10 + EZ10 (n=121)‡	R20 (n=121)‡	Todos R5,10 + EZ10 (n=219)‡	Todos R10,20 (n=217)‡	R5 + EZ10 vs R10	R10 + EZ10 vs R20	Todos R + EZ10 vs todos R
Colesterol lipoproteína de baixa densidade	-17,9	-5,6	-23,7	-6,3	-21,0	-5,7	-12,3 [§]	-17,5 [§]	-15,2 [§]
Colesterol total	-10,7	-3,9	-14,3	-4,1	-12,6	-3,9	-6,8 [¶]	-10,1 [§]	-8,7 [§]
Colesterol lipoproteína de não alta densidade	-13,6	-5,2	-20,5	-5,7	-17,1	-5,2	-8,4 [¶]	-14,8 [§]	-12,0 [§]
Triglicérides	-1,6	-3,6	-9,8	-2,9	-6,3	-3,2	1,9	-7,0	-3,1
Apolipoproteína B	-11,8	-5,2	-15,7	-4,0	-13,8	-4,4	-6,6 [¶]	-11,6 [§]	-9,4 [§]
Colesterol lipoproteína de alta densidade	-2,7	1,8	1,6	1,9	-0,5	1,7	-4,5 [#]	-0,3	-2,1
Apolipoproteína AI	2,5	0,3	0,0	1,0	-1,2	0,6	-2,8	-1,0	-1,8
Colesterol lipoproteína de baixa densidade/colesterol lipoproteína de alta densidade	-13,8	-5,8	-24,1	-6,3	-19,4	-6,2	-7,9 [¶]	-17,8 [§]	-13,2 [§]
Total/colesterol lipoproteína de alta densidade	-5,5	-4,1	-14,9	-4,3	-10,7	-4,2	-1,4	-10,6 [§]	-6,4 [¶]
Colesterol lipoproteína de não alta densidade/colesterol lipoproteína de alta densidade	-7,1	-5,1	-20,8	-5,1	-14,6	-5,1	-2,0	-15,7 [§]	-9,5 [¶]
Apolipoproteína B/apolipoproteína AI	-8,3	-4,8	-14,6	-3,7	-11,8	-4,2	-3,5	-10,8 [§]	-7,5 [§]
Proteína C reativa de alta sensibilidade	-13,1	-13,4	-13,2	-14,1	-14,1	-13,0	0,4	0,8	-1,1

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

† As diferenças nos valores médios dos mínimos quadrados para R5 EZ10 menos R10, R10 EZ10 menos R20 E todos os R (5 ou 10) EZ10 menos todos os R (10 ou 20). Para triglicérides e proteína C reativa de alta sensibilidade, os valores médios da diferença nos mínimos quadrados são determinados a partir da diferença nos mínimos quadrados médios baseados em modelos transformados de retorno.

‡ Número de pacientes na população completa do conjunto de análises.

Devido à estratégia de ajuste de multiplicidade pré-especificada, o valor de p de 0,017 associado a essa comparação foi considerado nominalmente significativo devido a uma diferença de tratamento não significativa observada para a população em geral.

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

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

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

O estudo GRAVITY foi um estudo de fase IIIb, aberto, randomizado, de grupo paralelo, multicêntrico, de 12 semanas, realizado em 111 centros nos EUA, América do Sul e Europa. O objetivo foi comparar a eficácia e a segurança de rosuvastatina 10 mg (RSV10) e 20 mg (RSV20) + ezetimiba 10 mg (EZE10) com as combinações comercialmente disponíveis com dose fixa de sinvastatina 40 mg (SIM40) e 80 mg (SIM80) mais ezetimiba 10 mg, em pacientes com alto risco cardiovascular. Foram randomizados 833 adultos para receber RSV10/EZE10 (n=214),

RSV20/EZE10 (n=214), SIM40/EZE10 (n=202) ou SIM80/EZE10 (n=203). A administração concomitante de rosuvastatina 10 ou 20 mg + ezetimiba alcançou melhorias significantes no perfil lipídico em pacientes de alto risco *versus* simvastatina 40 ou 80 mg mais ezetimiba. As combinações à base de rosuvastatina se mostraram superiores em controlar os parâmetros lipídicos (Tabela 2).

Tabela 2. Alteração percentual média (DP) da linha de base em lipídios, lipoproteínas e hsCRP na semana 12 após 6 semanas de terapia combinada (população com intenção de tratar).

	RSV 10 mg/EZE 10 mg (n=210)	RSV 20 mg/EZE 10 mg (n=204)	SIM 40 mg/EZE 10 mg (n=199)	SIM 80 mg/EZE 10 mg (n=201)
LDL-C	-59,7 (14,2) ^a	-63,5 (16,7) ^b	-55,2 (15,8)	-57,4 (20,5)
HDL-C	6,4 (13,9)	7,5 (16,4) ^c	3,9 (12,7)	4,3 (12,6)
Colesterol total	-43,0 (11,2) ^a	-46,6 (12,8) ^b	-39,6 (12,7)	-41,7 (15,2)
Triglicérides	-28,9 (23,7) ^d	-35,0 (24,0) ^b	-23,0 (28,1)	-25,8 (26,6)
Não HDL-C	-54,7 (13,7) ^e	-58,9 (14,9) ^b	-49,9 (14,7)	-52,4 (18,4)
ApoB ^f	-46,1 (12,6) ^a	-49,5 (13,8) ^b	-42,0 (14,8)	-44,2 (17,2)
ApoA-I ^f	3,8 (13,0)	2,7 (11,5)	1,5 (9,7)	2,1 (10,7)
Colesterol total/HDL-C	-45,5 (13,2) ^e	-49,5 (13,6) ^b	-41,3 (13,0)	-43,5 (16,3)
LDL-C/HDL-C	-61,5 (15,5) ^e	-65,3 (16,7) ^b	-57,1 (14,8)	-58,7 (21,1)
Não HDL-C/HDL-C	-56,4 (15,4) ^e	-60,9 (15,5) ^b	-51,1 (15,4)	-53,5 (20,2)
ApoB/ApoA-I	-47,4 (13,9) ^e	-50,2 (14,3) ^b	-42,5 (14,2)	-44,8 (17,8)
hsCRP ^g	-25,2 (-99,0, 20295,3)	-34,1 (-97,9, 2368,3)	-28,5 (-91,5, 1611,4)	-30,6 (-94,9, 1270,4)

a p <0,01 vs. SIM 40 mg / EZE 10 mg.

b p <0,001 vs. SIM 40 mg / EZE 10 mg e SIM 80 mg / EZE 10 mg.

c p <0,05 vs. SIM 80 mg / EZE 10 mg e SIM 40 mg / EZE 10 mg.

d p <0,05 vs. SIM 40 mg / EZE 10 mg.

e p <0,001 vs. SIM 40 mg / EZE 10 mg.

f n = 206, 199, 194 e 199 para RSV 10 mg / EZE 10 mg, RSV 20 mg / EZE 10 mg, SIM 40 mg / EZE 10 mg e SIM 80 mg / EZE 10 mg, respectivamente.

g Os valores são mediana (variação) em relação à linha de base: n = 207, 202, 197 e 199 para RSV 10 mg / EZE 10 mg, RSV 20 mg / EZE 10 mg, SIM 40 mg / EZE 10 mg e SIM 80 mg / EZE 10 mg, respectivamente.

RSV10/EZE10, rosuvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg; SIM40/EZE10, simvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg; RSV20/EZE10, rosuvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg; SIM80/EZE10, simvastatina 80 mg + ezetimiba 10 mg; C, colesterol; LDL, lipoproteína de baixa densidade; ApoB, apolipoproteína B; ApoA-I, apolipoproteína A; HDL, lipoproteína de alta densidade; hsCRP, proteína C reativa de alta sensibilidade; n, número total de pacientes; p, valores de p favoráveis a associação RSV/EZE

Fonte: BALLANTYNE, C. M. et al, estudo GRAVITY, 2014

Referências bibliográficas:

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

Plenance EZE[®] tem como princípios ativos a rosuvastatina e a ezetimiba. A rosuvastatina é um inibidor seletivo potente da HMG-CoA redutase, enzima responsável pela conversão da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A para mevalonato, um precursor do colesterol. Os triglicérides (TG) e o colesterol são incorporados no fígado à apolipoproteína B (ApoB) e liberados no plasma como lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), sendo então distribuídos aos tecidos periféricos. As partículas de VLDL são ricas em TG. A lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), rica em colesterol, é formada a partir do VLDL, e é captada pelo receptor de LDL-C no fígado. A rosuvastatina exerce adicionalmente efeitos sobre os lípides de duas maneiras: aumenta o número de receptores de LDL hepáticos, incrementando a captação e o catabolismo do LDL-C, e inibindo a síntese hepática de VLDL, reduzindo assim, o VLDL e o LDL na superfície celular. A lipoproteína de alta densidade (HDL), que contém a apoproteína A1 (ApoA-I), está envolvida no transporte do colesterol dos tecidos de volta para o fígado (transporte reverso de colesterol), e tem seus níveis aumentados pela medicação.

O envolvimento do LDL-C na aterogênese está bem documentado. Estudos epidemiológicos demonstraram que níveis elevados de LDL-C e de TG, assim como baixos de HDL-C e de ApoA-I estão associados com o aumento do risco de doenças cardiovasculares (CV). Estudos de intervenção mostraram os benefícios da redução do LDL-C e dos TG, e da elevação do HDL-C nas as taxas de mortalidade e de eventos CV.

A ezetimiba inibe de forma seletiva a absorção intestinal de colesterol e de fitosteróis relacionados. É ativa e potente por via oral, e apresenta mecanismo de ação exclusivo, que se caracteriza pela inibição do transportador de esterol Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsável pela captação intestinal de colesterol e de fitosteróis. Atua na borda em escova das células do intestino delgado, onde inibe a absorção do colesterol, reduzindo o aporte de colesterol para o fígado, o que leva à redução do estoque de colesterol hepático e ao aumento da depuração do colesterol sérico. A ezetimiba não aumenta a excreção de ácido biliar e não inibe a síntese hepática de colesterol. Em um estudo com duração de 2 semanas que envolveu 18 pacientes hipercolesterolêmicos, a ezetimiba inibiu a absorção intestinal de colesterol em 54% em comparação com placebo. As estatinas reduzem a síntese hepática de colesterol. Juntos, esses mecanismos distintos promovem redução complementar do colesterol.

Estudos pré-clínicos mostraram que a ezetimiba inibiu a absorção do [14C]-colesterol sem exercer efeito na absorção de TG, ácidos graxos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol e das vitaminas lipossolúveis A e D.

A associação rosuvastatina/ezetimiba diminui a captação de colesterol e de fitosteróis no intestino e contribui para incrementar a redução dos níveis séricos do colesterol total, LDL-C, apo B e TG e para elevar o HDL-C de forma mais intensa do que cada tratamento isoladamente.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A rosuvastatina é administrada por via oral na forma ativa, com picos de níveis plasmáticos da rosuvastatina 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%. Ocorre acúmulo mínimo com dose única diária repetida.

Após administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e extensivamente conjugada a um glicuronídeo fenólico farmacologicamente ativo (glicuronídeo da ezetimiba), cuja concentração plasmática máxima (C_{máx}) média ocorre em 1 a 2 horas; para a ezetimiba a concentração máxima é atingida em 4-12 horas. A biodisponibilidade absoluta da ezetimiba não pode ser determinada porque este agente é praticamente insolúvel em meio aquoso. A administração com alimentos não altera a biodisponibilidade oral.

Plenance EZE[®] pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

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

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

Metabolismo

Mais de 90% da atividade inibitória da rosuvastatina sobre a HMG-CoA redutase é atribuída ao princípio ativo. A rosuvastatina sofre metabolismo limitado (aproximadamente 10%), principalmente para a forma N desmetila.

A ezetimiba é metabolizada principalmente no intestino delgado e no fígado, pela conjugação do glicuronídeo (reação de fase II) e da excreção biliar. Ocorreu metabolismo oxidativo mínimo (reação de fase I) em todas as espécies avaliadas. A ezetimiba e o glicuronídeo da ezetimiba são os principais derivados detectados no plasma, constituindo 10-20% e 80-90% do total, respectivamente. A ezetimiba e o glicuronídeo da ezetimiba são eliminados lentamente do plasma, e sofrem recirculação êntero-hepática significativa. A meia-vida de ambos é de cerca de 22 horas.

Eliminação

Noventa por cento da rosuvastatina é eliminada de forma inalterada nas fezes, sendo o restante excretado pela urina.

Após administração oral de [14C]-ezetimiba 20 mg, a ezetimiba total respondeu por 93% da radioatividade plasmática total. Aproximadamente, 78% e 11% da carga radioativa foi recuperada nas fezes e na urina, respectivamente, em um período de coleta de 10 dias. Após 48 horas, os níveis plasmáticos de radioatividade se mostraram indetectáveis.

Foi conduzido estudo farmacocinético de dois períodos e desenho cruzado com voluntários sadios a fim de avaliar a bioequivalência entre a monoterapia Plenace EZE[®] versus o uso concomitante de rosuvastatina 20 mg e ezetimiba 10mg. O estudo farmacocinético de dois períodos e desenho cruzado mostrou que não houve efeito na área sob a curva (ASC) ou na C_{máx} da ezetimiba ou da rosuvastatina ao administrar concomitantemente ezetimiba 10 mg com rosuvastatina 20 mg ou Plenace EZ[®].

A ASC média de ezetimiba foi igual ao Plenace EZE[®] (99% [IC de 90%, 93,79-105,38%]). A C_{máx} média de ezetimiba foi igual ao Plenace EZE[®] (105,95% [IC de 90%, 94,94-118,22%]).

A ASC média de rosuvastatina foi igual ao Plenace EZE[®] (102% [IC de 90%, 96,73-108,05%]). A C_{máx} média de rosuvastatina foi igual ao Plenace EZE[®] (99,98% [IC de 90%, 93,04-107,44%]).

Populações especiais

- **Idade e sexo:** Não houve efeito clinicamente relevante associado à idade ou ao gênero na farmacocinética da rosuvastatina em adultos. Não há necessidade de ajuste de dose em idosos.

A concentração plasmática da ezetimiba total é cerca de 2 vezes mais elevada nos idosos a partir de 65 anos em comparação com a faixa etária de 18-45 anos. A redução de LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis em idosos e adultos mais jovens. Não é necessário, portanto, ajuste posológico para pacientes idosos. 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.

- **Raça:** Estudos farmacocinéticos com a rosuvastatina mostraram elevação de aproximadamente duas vezes na mediana da ASC em descendentes asiáticos comparados com caucasianos. Uma análise da farmacocinética da rosuvastatina na população não revelou diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética entre caucasianos, hispânicos e negros ou em grupos de afro-caribenhos. A dose inicial de 5 mg de rosuvastatina deve ser considerada para pacientes descendentes asiáticos.

Uma metanálise de estudos de farmacocinética da ezetimiba mostrou que não há diferença entre negros e brancos.

- **Insuficiência renal:** Em estudo que avaliou indivíduos com graus variáveis de insuficiência renal, a doença renal de leve a moderada apresentou pouca influência nas concentrações plasmáticas da rosuvastatina. Entretanto, na insuficiência renal grave (depuração de creatinina <30 mL/min),

ocorreu aumento de 3 vezes na concentração plasmática da rosuvastatina em comparação com o observado em voluntários sadios.

Após administração de 10 mg de ezetimiba a pacientes com depuração de creatinina <30 mL/min, a ASC média da ezetimiba total aumentou 1,5 vezes em comparação com indivíduos saudáveis, o que não é considerado clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose de ezetimiba na presença de insuficiência renal. Após transplante renal com administração de múltiplos fármacos (incluindo ciclosporina), um paciente deste estudo teve exposição à ezetimiba aumentada em 12 vezes.

- **Insuficiência hepática:** Em estudo que envolveu indivíduos com graus variáveis de insuficiência hepática, não houve evidência de aumento da exposição à rosuvastatina, exceto em 2 casos de doença hepática mais grave (escore de Child-Pugh de 8 e 9), nos quais a exposição sistêmica à rosuvastatina dobrou em comparação com os que apresentavam um grau menor de Child-Pugh. A faixa de dose habitual se aplica a pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Foi observado aumento da exposição sistêmica a rosuvastatina em pacientes com insuficiência hepática grave, portanto, o uso de doses superiores a 10 mg deve ser cuidadosamente considerado.

Após a utilização de uma única dose de 10 mg de ezetimiba, a média da ASC para a ezetimiba total aumentou cerca de 1,7 vez em pacientes com insuficiência hepática leve (escore Child-Pugh: 5 - 6), em comparação com indivíduos saudáveis. Em estudo de doses múltiplas com duração de 14 dias (10 mg/dia) em pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh: 7- 9), a ASC média da ezetimiba total aumentou em torno de 4 vezes no 1º e no 14º dia, em comparação com indivíduos saudáveis. Em razão dos efeitos desconhecidos desta exposição aumentada, a ezetimiba não é recomendada para pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (escore de Child-Pugh >9). Não é necessário ajuste de dose na insuficiência hepática leve.² (ver item “5. Advertências e Precauções”).

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Plenance EZE[®] é contraindicado em pacientes:

- Com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente deste medicamento;
- Grávidas e lactantes e em mulheres com potencial para engravidar, a menos que estejam adotando precauções contraceptivas adequadas (ver item “5. Advertências e Precauções”);
- Com doença hepática ativa, incluindo elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas e qualquer elevação das transaminases séricas que exceda 3 vezes o limite superior do normal (LSN) (ver item “5. Advertências e Precauções”);
- Com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²).
- 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

Fígado

Inibidores da HMG-CoA redutase devem ser utilizados com cautela em pacientes que utilizam quantidades excessivas de álcool ou com histórico de doença hepática. A coadministração de ezetimiba com estatina pode levar a elevações consecutivas das transaminases (≥ 3 vezes o LSN). Recomenda-se que as enzimas hepáticas sejam avaliadas antes e por 12 semanas após o início da terapia com Plenance EZE[®] e no caso de qualquer elevação da dose, e depois periodicamente (por exemplo, semestralmente).

Considerando que os efeitos da maior exposição à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave não são conhecidos, Plenance EZE[®] não é recomendado para estes pacientes. Não é necessário ajuste de dose na insuficiência hepática leve.

Sistema músculo-esquelético

Inibidores da HMG-CoA redutase estão associados a efeitos musculoesqueléticos como mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiólise. Doses mais altas de inibidores da HMG-CoA redutase utilizadas no período pós-comercialização aumentaram a frequência da rabdomiólise. Estudos clínicos com ezetimiba não demonstraram excesso de miopatia ou rabdomiólise, uma que vez a incidência de creatinoquinase (CK) >10 vezes o LSN foi de 0,2% para ezetimiba *versus* 0,1% para o placebo, e de 0,1% para ezetimiba coadministrada com uma estatina *versus* 0,4% para a estatina isoladamente. Porém, na experiência pós-comercialização com ezetimiba foram relatados casos de miopatia e de rabdomiólise, independentemente de causalidade. Todos os pacientes que iniciam tratamento com Plenance EZE[®] devem ser alertados sobre o risco de miopatia e instruídos a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. A presença desses sintomas e de nível de CK >10 vezes o LSN indica miopatia.² Portanto, deve-se dosar CK sérica nos pacientes que desenvolverem quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de miopatia e o tratamento com Plenance EZE[®] deve ser interrompido se os níveis de CK estiverem >10 vezes o LSN ou se houver diagnóstico ou suspeita de miopatia.

Ocorreram relatos muito raros de miopatia necrotizante imunomediada caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal persistente e elevação da CK sérica durante o tratamento ou após a descontinuação de inibidores da HMG-CoA redutase. Testes neuromusculares e sorológicos adicionais podem ser necessários. Tratamento com agentes imunossupressores podem ser requeridos. Foi observado aumento da incidência de miosite e miopatia em pacientes que estavam recebendo inibidores da HMG-CoA redutase em conjunto com ciclosporina, derivados do ácido fibríco (genfibrozila e fenofibrato), niacina, antifúngicos do grupo azol e antibióticos macrolídeos. Plenance EZE[®] deve ser prescrito com cautela para pacientes com fatores de risco para miopatia, como insuficiência renal, idade avançada e hipotireoidismo, ou em situações em que pode ocorrer aumento de seus níveis plasmáticos (ver itens “3. Características Farmacológicas” e “6. Interações Medicamentosas”).

Plenance EZE[®] deve ser suspenso temporariamente em pacientes com uma condição aguda grave sugestiva de miopatia ou que predisponha ao desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rabdomiólise (exemplos: sepsis; hipotensão; cirurgia de grande porte; trauma; alterações metabólicas, endócrinas e eletrolíticas graves; ou convulsões não controladas).

Pâncreas

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

Pneumopatia

Casos excepcionais de doença pulmonar intersticial foram relatados com algumas estatinas, especialmente com terapia em longo prazo. Caso haja suspeita de que um paciente desenvolveu

doença pulmonar intersticial, o tratamento com Plenance EZE[®] deve ser descontinuado até melhor esclarecimento.

Miopatia secundária a outros agentes hipolipemiantes

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

Diabetes Mellitus

Pacientes tratados com Plenance EZE[®] podem experimentar aumento dos níveis séricos de HbA1c e da glicemia, que em alguns casos, podem alcançar o limiar de diagnóstico de diabetes, principalmente em pacientes de alto risco para desenvolver diabetes mellitus (ver item “9. Reações Adversas”).

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.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O componente rosuvastatina de Plenance EZE[®] não tem efeito sedativo. O componente ezetimiba de Plenance EZE[®] 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 Plenance EZE[®] podem variar (ver item “9. Reações adversas”).

Uso durante a gravidez e lactação

A segurança de Plenance EZE[®] durante a gravidez e a lactação não foi estabelecida. Mulheres com potencial de engravidar devem usar métodos contraceptivos apropriados (ver item “4. Contraindicações”).

Plenance EZE[®] deve ser evitada também na fase de lactação, uma vez que sua segurança não foi estabelecida durante os períodos de 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.

Intolerância a lactose

Plenance EZE[®] contém lactose e portanto deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância a lactose.

Idosos

Não há restrição da dose dos inibidores da HMG-CoA redutase nessa faixa etária em comparação com subgrupos populacionais mais jovens. A concentração plasmática da ezetimiba total é, aproximadamente, 2 vezes mais elevada nos idosos (>65 anos) em relação aos mais jovens (18-45 anos de idade), com redução do LDL-C e perfil de segurança comparáveis entre idosos e jovens. Não é necessário ajuste posológico de Plenance EZE[®] nos idosos.

Como a idade avançada (≥ 65 anos) é um fator predisponente para miopatia por estatina, Plenance EZE[®] deve ser prescrito com cautela a idosos.

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, Plenance EZE[®] é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²).

Sexo

Não há diferenças significativas relacionadas ao gênero em relação ao perfil farmacológico, eficácia e segurança de Plenance EZE[®], de modo que não é necessário ajuste de dose de Plenance EZE[®] em função do sexo.

Interações com exames laboratoriais

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

Ácido fusídico

Na terapia com ácido fusídico (ver item “6. Interações Medicamentosas”) existe risco de lesão muscular e de rhabdomiólise. Eventos musculares, incluindo rhabdomiólise, foram relatados na experiência pós-comercialização com a administração concomitante de rosuvastatina e do ácido fusídico. O tratamento com Plenance EZE[®] e ácido fusídico deve ser evitado.

Varfarina

Se Plenance EZE[®] for acrescentado à terapia com varfarina ou outro anticoagulante cumarínico a Razão Normalizada Internacional (RNI) deve ser adequadamente monitorada.

Fibratos

A coadministração de Plenance EZE[®] com fibratos não foi estudada, portanto, a coadministração de Plenance EZE[®] e fibratos não é recomendada.

Ciclosporina

Deve-se ter cautela ao prescrever Plenance EZE[®] para pacientes que estejam utilizando ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitoradas nesses pacientes.

Crianças e adolescentes até 17 anos de idade

Não há estudos disponíveis para comprovar a segurança de uso de Plenance EZE[®] em população de crianças e adolescentes. O uso de Plenance EZE[®] não é recomendado nessa população.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de medicamentos coadministrados na área sob a curva (ASC) da rosuvastatina

A rosuvastatina não tem interação significativa com o citocromo P450. 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 com fármacos inibidores dessas proteínas pode resultar em maior concentração plasmática de rosuvastatina e maior risco de miopatia. A ciclosporina pode aumentar a ASC da rosuvastatina em até 7,1 vezes, o atazanavir em 3,1 vezes, o simeprevir em 2,8 vezes, o lopinavir em 2,1 vezes, o clopidogrel em 2 vezes, a genfibrozila em 1,9 vezes, o eltrombopag em 1,6 vezes, o darunavir em 1,5 vezes, o tripanavir, o dronedarona e o itraconazol em 1,4 vezes, e a ezetimiba em 20%. Fosamprenavir/ritonavir, aleglitazar, silimarina, fenofibrato, rifampicina, cetoconazol e fluconazol não interferem na ASC da rosuvastatina. A eritromicina, por sua vez, pode diminuir em 20% a ASC e a baicalina diminuir em 47%.

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

- **Antiácidos:** A administração simultânea de rosuvastatina com hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio resultou em diminuição da concentração plasmática da rosuvastatina em aproximadamente 50%. Este efeito foi reduzido quando o antiácido foi administrado 2 horas após a

rosuvastatina. A relevância clínica desta interação não foi estudada. Plenance EZE[®] deve ser administrado pelo menos duas horas antes ou depois do uso de antiácidos.

- **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 Plenance EZE[®] pode ser apropriada.

- **Varfarina:** A farmacocinética da varfarina não é significativamente afetada pela rosuvastatina. No entanto, o uso concomitante desses agentes pode resultar em aumento da RNI em comparação com a varfarina isolada. Para pacientes em uso de antagonistas da vitamina K, recomenda-se a monitorização da RNI tanto no início do tratamento com Plenance EZE[®], quanto no caso de modificação de dose e no término do tratamento.

- **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 Plenance EZE[®], a dose de rosuvastatina deve ser limitada a 5mg e de ezetimiba a 10mg, uma vez ao dia.

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

- **Fibrato:** Em geral, Plenance EZE[®] deve ser evitado associado a genfibrozila, fenofibrato e outros ácidos fibrícos, pois pode aumentar o risco de miopatia. A coadministração de Plenance EZE[®] com fibratos não foi estudada e, portanto, não é recomendada. Se for necessária uma terapia simultânea, considerar utilizar as doses de 5mg ou no máximo 10mg de rosuvastatina e monitorar o paciente para detectar sinais e sintomas de miopatia ou rabdomiólise (dor, fraqueza ou sensibilidade muscular). Os fibratos podem aumentar a excreção biliar de colesterol, levando à colelitíase. Outra complicação potencial é a ocorrência de colecistopatia.

- **Outros medicamentos:** Não houve interações clinicamente significativas com contraceptivo oral, digoxina e ezetimiba. Em estudos clínicos, a rosuvastatina foi coadministrada com anti-hipertensivos, antidiabéticos e com terapia de reposição hormonal. Não houve evidência de interações medicamentosas clinicamente significativas.

- Apesar de estudos clínicos terem demonstrado que a rosuvastatina em monoterapia não reduz a concentração plasmática de cortisol basal ou altere a reserva adrenal, deve-se ter cautela no uso concomitante com fármacos que podem diminuir os níveis ou a atividade de hormônios esteroidais endógenos, tais como cetoconazol, espironolactona e cimetidina.

Efeito de medicamentos coadministrados na ASC da ezetimiba

Em estudos pré-clínicos, a ezetimiba não induziu enzimas de metabolização do citocromo P-450. Não foram observadas interações farmacocinéticas relevantes com medicamentos metabolizados pelas vias 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4 do citocromo P-450 ou a N-acetiltransferase.

A ezetimiba não influencia a farmacocinética de: dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticoncepcionais orais (etinilestradiol e levonorgestrel), glipizida, tolbutamida ou midazolam. A cimetidina não afetou a biodisponibilidade da ezetimiba.

- **Antiácidos:** A administração concomitante de antiácidos reduziu a absorção da ezetimiba, embora não tenha exercido efeito sobre a biodisponibilidade. A redução da absorção não foi clinicamente relevante. Devido ao componente rosuvastatina de Plenance EZE[®], este deve ser administrado pelo menos duas horas antes ou depois do uso de antiácidos.

- **Colestiramina:** A administração concomitante de colestiramina reduziu a ASC média da ezetimiba total (ezetimiba + glicuronídeo de ezetimiba) em cerca de 55%. A redução do LDL-C pela ezetimiba pode ser minimizada por essa interação.

- **Ciclosporina:** Em estudo com oito pacientes submetidos a transplante renal, com *clearance* de creatinina >50 mL/min e que estavam recebendo dose estável de ciclosporina, uma única dose de 10 mg de ezetimiba resultou em aumento de 3,4 vezes (variação de 2,3 a 7,9 vezes) da ASC média da ezetimiba total em comparação com uma população controle sadia de outro estudo (n= 17). Em estudo específico, um paciente submetido a transplante renal com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina de 13,2 mL/min/1,73 m²) que utilizava diversos medicamentos, inclusive ciclosporina, houve exposição 12 vezes maior à ezetimiba total em comparação com os controles. Em um estudo cruzado, a administração diária de 20 mg de ezetimiba por 8 dias em concomitância com uma única dose de 100 mg de ciclosporina no 7º dia (n=20) a indivíduos saudáveis resultou em aumento de 15%, em média, na ASC da ciclosporina (variação: ↓10% a ↑51%) em comparação a uma dose única de 100 mg de ciclosporina isoladamente. Portanto, deve-se ter cautela ao prescrever Plenance EZE[®] para pacientes que estejam utilizando ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitoradas nesses pacientes.
- **Fibratos:** A segurança e a eficácia da ezetimiba coadministrada com fenofibrato foram avaliadas em um estudo clínico; a coadministração da ezetimiba com outros fibratos não foi estudada. Os fibratos podem aumentar a excreção biliar de colesterol, levando à colelitíase. A coadministração de Plenance EZE[®] com fibratos não é recomendada.
- **Fenofibratos:** Em um estudo farmacocinético, a administração concomitante do fenofibrato aumentou a concentração total da ezetimiba em aproximadamente 1,5 vez. Esse aumento não é considerado clinicamente significativo. Devido ao componente rosuvastatina de Plenance EZE[®], este não deve ser usado junto com fenofibratos.
- **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 significantes quando a ezetimiba foi coadministrada com atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina ou rosuvastatina.
- **Anticoagulantes:** A administração concomitante de ezetimiba (10 mg/dia) não apresentou efeito significativo sobre a biodisponibilidade da varfarina ou o tempo de protrombina em um estudo que incluiu doze adultos saudáveis do sexo masculino. Houve relatos pós-comercialização de aumento da RNI pela associação de ezetimiba com varfarina ou fluindiona. A maioria dos pacientes, no entanto, utilizava outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação

Após aberto, válido por 30 dias, desde que seguidas estas orientações e mantido em sua embalagem original.

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.

As cápsulas duras de Plenance EZE[®] com 5 mg de rosuvastatina e 10 mg de ezetimiba apresentam-se na cor laranja claro; Plenance EZE[®] com 10 mg de rosuvastatina e 10 mg de ezetimiba, na cor branca e laranja e Plenance EZE[®] com 20 mg de rosuvastatina e 10 mg de ezetimiba, na cor laranja.

As cápsulas duras contêm pó na cor branca a quase branca e comprimidos revestidos circulares na cor branca a quase branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O paciente deve estar sob dieta redutora de lípides adequada e deve continuá-la durante o tratamento com Plenance EZE[®].

Plenance EZE[®] deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia, com ou sem a ingestão de alimentos.

A dose inicial recomendada é de Plenance EZE[®] 5/10 mg ou Plenance EZE[®] 10/10 mg, uma vez por dia, com ou sem a ingestão de alimentos.

A terapia deve ser individualizada, podendo ser aumentada até Plenance EZE[®] 20/10 mg uma vez por dia, com ou sem a ingestão de alimentos, 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.

Hipercolesterolemia familiar heterozigótica

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 Plenance EZE[®] 20/10 mg.

Populações especiais

- **Idosos:** Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos.

- **Insuficiência renal:** Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Plenance EZE[®] é contraindicado em 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 (score de Child-Pugh de 5 a 6). Plenance EZE[®] não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave.

- **Etnia:** A dose inicial de Plenance EZE[®] 5/10 mg deve ser considerada para pacientes descendentes asiáticos. A dose máxima de segurança de Plenance EZE[®] em populações asiáticas e seus descendentes é de Plenance EZE[®] 20/10 mg uma vez ao dia. A literatura tem demonstrado aumento da concentração plasmática deste fármaco nesse grupo étnico (ver itens “3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas” e “5. Advertências e Precauções”). O aumento da exposição sistêmica deve ser considerado no tratamento de descendentes asiáticos.

- **Polimorfismo genético:** Genótipos de SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC e ABCG2 (BCRP) c.421AA têm sido associados a aumento da exposição à rosuvastatina (ASC) em comparação com SLCO1B1 c.521TT e c.421CC ABCG2. Para os pacientes com genótipo c.521CC ou c.421AA, recomenda-se a dose máxima de Plenance EZE[®] 20/10 mg uma vez ao dia (ver itens “3. Características Farmacológicas”, “5. Advertências e Precauções” e “6. Interações Medicamentosas”).

Terapia concomitante: A rosuvastatina é substrato de várias proteínas transportadoras (por exemplo: OATP1B1 e BCRP). O risco de miopatia (incluindo rabdomiólise) é maior quando da administração concomitantemente com 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 (ver itens “5. Advertências e Precauções” e “6. Interações Medicamentosas”)]. O médico deve consultar informações relevantes sobre esses medicamentos quando planejar a administração conjunta. Medicamentos alternativos devem ser considerados e, se necessário, deve-se proceder à interrupção temporária de Plenance EZE[®]. Quando a coadministração for inevitável, o benefício e o risco do tratamento concomitante e o ajustes da posologia devem ser cuidadosamente considerados (ver item “6. Interações Medicamentosas”). Plenance EZE[®] pode aumentar cerca de 15% nos níveis séricos de ciclosporina quando da administração concomitante.

Interações medicamentosas e interações que requerem ajuste de dose: Ver item “6. Interações Medicamentosas”.

Conduta em caso de esquecimento de dose: Não é necessário tomar uma dose esquecida, mas apenas tomar a próxima dose, no horário habitual. Nunca se deve tomar uma dose dobrada para compensar a dose perdida.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A associação de rosuvastatina com ezetimiba foi avaliada em dois estudos clínicos que, juntos, avaliaram 612 pacientes recebendo esta associação medicamentosa.

No estudo ACTE com duração de 6 semanas, 98 pacientes receberam rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg e 121 pacientes receberam rosuvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg. Todas as doses de rosuvastatina (5 e 10 mg) associadas a ezetimiba 10 mg foram geralmente bem toleradas durante o estudo de 6 semanas. A incidência de EA foi semelhante entre as diferentes doses de rosuvastatina (5 e 10 mg) associada a ezetimiba 10 mg e de rosuvastatina (10 e 20 mg) isolada (Tabela 3). Nenhum Evento Adverso (EA) grave relacionado à medicação do estudo foi observado. Interrupções do tratamento relacionadas à associação rosuvastatina/ezetimiba foram secundárias: artralgia leve ou moderada, constipação, mialgia, dermatite alérgica ou eczema. Apenas 1 paciente do grupo rosuvastatina 5 mg/ezetimiba 10 mg teve aumento de Alanina aminotransferase (ALT) ≥ 3 vezes o Limite Superior do Normal (LSN), sem relação com o tratamento. Apenas 1 paciente do grupo rosuvastatina 20 mg teve aumento assintomático de Creatinoquinase (CK) ≥ 10 vezes o LSN, sem relação com o tratamento. Os EA relacionados ao tratamento mais comuns foram gastrointestinais. Em 10 pacientes do grupo rosuvastatina (5 ou 10 mg)/ezetimiba 10 mg observou-se distensão abdominal (n=1), dor abdominal (n=1), boca seca (n=1), náusea (n=1), artralgia (n=1), dermatite (n=1), eczema (n=1), constipação (n=2) e mialgia (n=2). Seis pacientes do grupo rosuvastatina isolada (10 ou 20 mg) apresentaram os seguintes EA relacionados com o fármaco: obstipação (n=2), astenia (n=1), fadiga (n=1), mialgia (n=1) e esfoliação da pele (n=1) (Bays HE et al. Am J Cardiol 2011; 108: 523-30).

Tabela 3: Eventos adversos relatados com o tratamento com rosuvastatina 10 ou 20 mg isolada versus rosuvastatina (5 ou 10 mg) associada à ezetimiba 10 mg no estudo ACTE.

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

Elevação de CK $\geq 10X$ + sintomas musculares	0	0
---	---	---

EA, evento adverso

No estudo GRAVITY com duração de 6 semanas, 210 pacientes receberam rosuvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg e 204 pacientes receberam rosuvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg. Os EA ocorreram em cerca de 30% dos pacientes de cada grupo de estudo (Tabela 4). A incidência de EA hepático, muscular e renal foi baixa em todos os grupos de tratamento, com dois casos de miopatia no grupo rosuvastatina 20 mg/ezetimiba 10 mg. Nenhum caso de rabdomiólise foi relatado. Os EA mais comuns que levaram à descontinuação do tratamento foram fadiga, espasmos musculares e tontura, cada um ocorrendo em um paciente de cada grupo. Dezesesseis pacientes (2,1%) experimentaram um EA sério durante a terapia combinada, sendo o mais frequente a angina instável (dois pacientes do grupo rosuvastatina 10 mg/ezetimiba 10 mg e três pacientes do grupo sinvastatina 40 mg/ezetimiba 10 mg). Nenhum óbito ocorreu durante o estudo (Ballantyne CM et al. Atherosclerosis 2014; 232: 86-93).

Tabela 4: Eventos adversos relatados com o tratamento com rosuvastatina 10 ou 20 mg associada a ezetimiba 10 mg *versus* sinvastatina 40 ou 80 mg associada a ezetimiba 10 mg no estudo GRAVITY.

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

RSV, Rosuvastatina; EZE, Ezetimiba; SIM, sinvastatina

Para relatar os eventos adversos relacionados ao esquema de tratamento com Plenance EZE[®], as seguintes categorias de frequência foram utilizadas: muito comum ($\geq 1/10$ ou $\geq 10\%$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ ou $\geq 1\%$ a $< 10\%$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ ou $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ou $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$), muito rara ($< 1/10.000$ ou $< 0,01\%$) e não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de frequência (Tabela 5).

Tabela 5. Eventos adversos esperados para Plenance EZE[®]

Categoria de sistemas orgânicos	Comum ($\geq 1\%$ a $< 10\%$)	Incomum ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$)
Desordens musculoesqueléticas e do tecido conectivo	Mialgia Artralgia	Miopatia Espasmos musculares
Disfunções gastrointestinais		Constipação / obstipação Distensão abdominal Dor abdominal Náusea

Infecções e infestações	Nasofaringite	Influenza
Desordens de pele e tecido subcutâneo	-	Dermatite Eczema
Investigacional	-	Elevação de ALT $\geq 3X$
Alterações gerais	-	Boca seca Fadiga Edema periférico Tontura
Desordens cardíacas	-	Angina instável

Os eventos adversos observados com a terapia com rosuvastatina isoladamente que não foram observados nos estudos clínicos ACTE e GRAVITY são:

Reação comum: cefaleia, astenia.

Reação incomum: prurido, exantema e urticária.

Reação rara: reações de hipersensibilidade (incluindo angioedema), rabdomiólise e pancreatite.

Efeitos laboratoriais: aumento da HbA1c.

Experiência pós-comercialização:

Distúrbios hematológicos

Frequência desconhecida: trombocitopenia.

Distúrbios hepatobiliares

Muito raras: icterícia e hepatite.

Distúrbios músculo-esqueléticos

Frequência desconhecida: miopatia necrotizante imunomediada.

Distúrbios do sistema nervoso

Muito raras: perda de memória.

Frequência desconhecida: neuropatia periférica.

Distúrbios psiquiátricos

Frequência desconhecida: depressão e distúrbios do sono (incluindo insônia e pesadelos).

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas

Frequência desconhecida: ginecomastia.

Os eventos adversos observados com a terapia com ezetimiba isoladamente que não foram observados nos estudos clínicos ACTE e GRAVITY são:

Investigações:

Incomuns: aumento de gama-glutamilttransferase.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino:

Incomuns: tosse.

Distúrbios Gastrointestinais:

Comuns: diarreia; flatulência.

Incomuns: dispepsia; doença do refluxo gastroesofágico.

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:

Incomuns: dor no pescoço.

Distúrbios Metabólicos e Nutricionais:

Incomuns: diminuição do apetite.

Distúrbios Vasculares:

Incomuns: fogacho; hipertensão.

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Aplicação:

Incomuns: dor torácica; dor.

Experiência Pós-comercialização

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático: trombocitopenia.

Distúrbios do Sistema Nervoso: parestesia.

Distúrbios Gastrointestinais: pancreatite.

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo: eritema multiforme.

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo: rabdomiólise.

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Aplicação: astenia.

Distúrbios do Sistema Imunológico: reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, erupções cutâneas e urticária.

Distúrbios Hepatobiliares: hepatite; colelitíase; colecistite.

Distúrbios Psiquiátricos: depressão.

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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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 Plenance EZE[®].

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

MS nº: 1.0033.0210

Farmacêutica Responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por:

Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por:

Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/12/2019.




0800-0135044
libbs@libbs.com.br