

ZINPASS[®] EZE

(rosuvastatina cálcica, ezetimiba)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido

10,0 + 10,0 mg | 20,0 + 10,0 mg | 40,0 + 10,0 mg

ZINPASS® EZE

ROSUVASTATINA CÁLCICA + EZETIMIBA

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 10 mg + 10 mg: embalagem com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 20 mg + 10 mg: embalagem com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 40 mg + 10 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

ZINPASS® EZE 10 mg + 10 mg: cada comprimido revestido contém 10,40 mg de rosuvastatina cálcica equivalente a 10 mg de rosuvastatina base e 10 mg de ezetimiba.

ZINPASS® EZE 20 mg + 10 mg: cada comprimido revestido contém 20,80 mg de rosuvastatina cálcica equivalente a 20 mg de rosuvastatina base e 10 mg de ezetimiba.

ZINPASS® EZE 40 mg + 10 mg: cada comprimido revestido contém 41,60 mg de rosuvastatina cálcica equivalente a 40 mg de rosuvastatina base e 10 mg de ezetimiba.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, povidona, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro amarelo⁽¹⁾, óxido de ferro vermelho⁽²⁾

⁽¹⁾ exclusivo do comprimido de 20 mg + 10 mg

⁽²⁾ exclusivo do comprimido de 40 mg + 10 mg

1. INDICAÇÕES

ZINPASS 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 ZINPASS 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

Estudos utilizando a administração concomitante de rosuvastatina com ezetimiba foram realizados mostrando sua eficácia e segurança na redução dos níveis de LDL C e outros parâmetros relativos ao perfil lipídico.

O estudo EXPLORER (EXamination of Potential Lipidmodifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimiba versus Rosuvastatin alone), que avaliou 469 pacientes com hipercolesterolemia e doença cardíaca coronariana, teve como objetivo comparar a eficácia e a segurança da dose mais eficaz de rosuvastatina(40 mg) administrada isoladamente ou em combinação com ezetimiba 10 mg durante 6

semanas em pacientes de alto risco de doença cardíaca coronariana com hipercolesterolemia. Um número significativamente maior de pacientes atingiu sua meta de LDL-C de acordo com o ATP III (<100 mg/dl, 94.0% vs 79.1%, $p < 0.001$) e meta opcional de LDL (<70 mg/dl) recebendo rosuvastatina/ezetimiba do que utilizando monoterapia com rosuvastatina para pacientes de alto-risco. A combinação de rosuvastatina/ezetimiba reduziu o LDL-C mais significativamente que a rosuvastatina (69.8% vs 57.1%, $p < 0.001$). Houve uma melhora significativa ($p < 0.001$) de outros componentes do perfil lipídico/lipoproteína com a combinação rosuvastatina/ezetimiba.

O estudo ACTE foi um ensaio clínico multicêntrico, de 6 semanas, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos que avaliou a segurança e eficácia de ezetimiba (10 mg) adicionado ao tratamento estável de rosuvastatina “versus” o aumento de dose de rosuvastatina de 5 para 10 mg ou de 10 para 20 mg. O estudo incluiu 440 indivíduos com risco moderadamente alto e alto para doença cardíaca coronária e níveis de colesterol LDL (LDL-C) maiores que o recomendado pelo ATP III (<100 mg/dl para risco moderadamente alto e risco alto sem doença vascular aterosclerótica ou <70 mg/dl para indivíduos com alto risco com doença vascular aterosclerótica). Para avaliação do desfecho primário do estudo foram avaliados os dados agrupados que demonstraram que o ezetimiba adicionado à rosuvastatina estável de 5 mg ou 10 mg reduziu o colesterol LDL em 21%. Em contraste, dobrando a dose da rosuvastatina para 10 mg ou 20 mg reduziu o colesterol LDL em 5,7% (diferença entre os grupos de 15,2%, $p < 0,001$). Individualmente, ezetimiba com rosuvastatina 5 mg reduziu mais o colesterol LDL do que se aumentar a rosuvastatina para 10 mg (diferença de 12,3%, $p < 0,001$), e ezetimiba em combinação com rosuvastatina de 10 mg reduziu mais o colesterol LDL do que se aumentar a rosuvastatina para 20 mg (diferença de 17,5%, $p < 0,001$). Em comparação com o aumento da dose da rosuvastatina, a combinação com ezetimiba obteve índices significativamente maiores de redução do colesterol LDL <100 mg / dl (59,4% vs 30,9%, $p < 0,001$) e <70 mg / dl em todos os indivíduos (43,8% vs 17,5%, $p < 0,001$); e também produziu uma redução significativamente maior no colesterol total, colesterol não-HDL e apolipoproteína B ($p < 0,001$) resultando em efeitos semelhantes em outros parâmetros lipídicos.

O estudo GRAVITY (Gauging the lipid effects of Rosuvastatin plus ezetimiba versus simvastatin plus ezetimiba therapy), avaliou a eficácia, segurança e efeito em biomarcadores do uso de rosuvastatina nas doses de 10 e 20 mg adicionadas ao ezetimiba 10 mg com a associação em dose fixa comercialmente disponível de sinvastatina 40 e 80 mg com ezetimiba 10 mg em pacientes com doença arterial coronária ou risco de doença arterial coronária equivalente. Neste estudo multicêntrico de 12 semanas, 833 pacientes foram randomizados a receber as combinações rosuvastatina 10 mg e ezetimiba 10 mg (RSV 10/EZT 10), rosuvastatina 20 mg e ezetimiba 10 mg (RSV 20/EZT 10), sinvastatina 40 mg e ezetimiba 10 mg (SIN 40/EZT 10) ou sinvastatina 80 mg e ezetimiba 10 mg (SIN 80/EZT 10). O desfecho primário foi a mudança no colesterol LDL comparando o valor na entrada no estudo com o valor após 12 semanas. Os pacientes do grupo RSV 20/EZT 10 tiveram seu colesterol LDL reduzido em 63,5% comparado a redução de 55,2% e 57,4% nos pacientes do grupo SIN40/EZE10 e SIN80/EZE10 ($p < 0,001$). Os pacientes do grupo RSV 10/EZT 10 tiveram redução do colesterol LDL de 59,7% o que foi significativamente maior do que a redução do grupo SIN40/EZE10 que foi de 55,2% ($p < 0,002$). Uma proporção significativamente ($p \leq 0,007$) maior de pacientes atingiu as metas de LDL-C < 100 mg/dl e < 70 mg/dl com RSV20/EZE10 (95,5% e 77% respectivamente) vs. SIN40/EZE10 (87,4% e 55,3% respectivamente) e SIN80/EZE10 (88,6% e

67,7% respectivamente) e uma proporção significativamente ($p=0,03$) maior dos pacientes do grupo com RSV10/EZE10 (93,3%) atingiu a meta de colesterol LDL < 100 mg/dl vs. SIN40/EZE10 (87,4%).

2.1. Referências Bibliográficas

1. Ballantyne, C. M., et al & EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). Am J Cardiol. 2007 Mar 1;99(5):673-80.
2. Bays HE. 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). Am J Cardiol. 2011 Aug 15;108(4):523-30.
3. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, Cain VA, Palmer MK, Karlson BW; GRAVITY Study Investigators. 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. 2014 Jan;232(1):86-93.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidores de HMG-CoA redutase em combinação com outros agentes modificadores de lipídios

Código ATC: C10BA06 rosuvastatina e ezetimiba

ZINPASS EZE (rosuvastatina cálcica + ezetimiba) é um produto hipolipemiante que inibe seletivamente a absorção intestinal de colesterol e esteróis vegetais relacionados e inibe a síntese endógena de colesterol.

3.2. Mecanismo de ação:

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

3.2.1. Ezetimiba

A ezetimiba inibe a absorção intestinal do colesterol. A ezetimiba é oralmente ativa e tem um mecanismo de ação que difere de outras classes de compostos hipocolesterolêmicos (p. ex., estatinas, sequestrantes de ácido biliar [resinas], derivados de ácido fibríco e esteróis vegetais). O alvo molecular de ezetimiba é o transportador de esteróis, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que é responsável pela absorção intestinal de colesterol e fitoesteróis.

A ezetimiba localiza-se na borda em escova do intestino delgado e inibe a absorção de colesterol, levando a uma diminuição no fornecimento de colesterol intestinal ao fígado; as estatinas reduzem a síntese de colesterol no fígado e, em conjunto, esses mecanismos distintos proporcionam redução complementar do

colesterol. Em um estudo clínico de 2 semanas em 18 pacientes hipercolesterolêmicos, a ezetimiba inibiu a absorção intestinal de colesterol em 54%, em comparação com o placebo.

Uma série de estudos pré-clínicos foi realizada para determinar a seletividade da ezetimiba para inibir a absorção de colesterol. A ezetimiba inibiu a absorção de [14C] -colesterol sem efeito sobre a absorção de triglicerídeos, ácidos graxos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol ou vitaminas lipossolúveis A e D.

3.2.2. Rosuvastatina

A rosuvastatina é um inibidor seletivo e competitivo de HMG-CoA redutase, a enzima limitante de taxa que converte a 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 para a redução do colesterol.

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

3.3. Efeitos farmacodinâmicos

A rosuvastatina reduz o colesterol LDL, o colesterol total e os triglicerídeos elevados, e aumenta o colesterol-HDL. Também reduz ApoB, C-não-HDL, C-VLDL, TG-VLDL e aumenta ApoA-I (veja a **Tabela 1**). A rosuvastatina também reduz as taxas de LDL-C/HDL-C, C-total/HDL-C e C-não-HDL/HDL-C e as proporções de ApoB/ApoA-I.

Tabela 1 : Resposta da dose em pacientes com hipercolesterolemia primária (tipo IIa e IIb)
(alteração percentual média ajustada em relação aos valores basais)

Dose	N	LDL-C	C-Total	HDL-C	TG	C não HDL	ApoB	ApoA-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
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

3.4. Propriedades farmacocinéticas

Não existe uma interação farmacocinética substancial entre os dois componentes desta preparação de dose fixa.

Os valores médios de ASC e Cmax para ezetimiba e rosuvastatina total não foram diferentes entre os grupos de monoterapia e coadministração de rosuvastatina 10 mg e ezetimiba 10 mg.

3.4.1. Absorção

Ezetimiba

Após a administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e amplamente conjugada com um glicuronídeo fenólico farmacologicamente ativo (ezetimiba-glicuronídeo). As concentrações plasmáticas máximas (Cmax) médias ocorrem dentro de 1 a 2 horas para o grupo de ezetimiba-glicuronídeo e de 4 a 12 horas para o grupo de ezetimiba. A biodisponibilidade absoluta da ezetimiba não pode ser determinada porque o composto é praticamente insolúvel em meio aquoso adequado para injeção.

A administração concomitante de alimentos (refeições ricas ou pobres em gordura) não apresentou efeito sobre a biodisponibilidade oral de ezetimiba quando administrada como comprimidos de ezetimiba 10 mg. A ezetimiba pode ser administrada com ou sem alimentos.

Rosuvastatina

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

3.4.2. Distribuição

Ezetimiba

A ezetimiba e ezetimiba-glicuronídeo estão ligadas 99,7% e 88 a 92% a proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Rosuvastatina

A rosuvastatina é amplamente absorvida pelo fígado, que é o local primário da síntese de colesterol e depuração de LDL-C. O volume de distribuição da rosuvastatina é de aproximadamente 134 L. Aproximadamente 90% da rosuvastatina está ligada às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina.

3.4.3. Biotransformação

Ezetimiba

A ezetimiba é metabolizada principalmente no intestino delgado e no fígado através da conjugação com glicuronídeo (uma reação de fase II) com excreção biliar subsequente. O metabolismo oxidativo mínimo (uma reação de fase I) foi observado em todas as espécies avaliadas. A ezetimiba e ezetimiba-glicuronídeo são os principais compostos derivados de fármacos detectados no plasma, constituindo aproximadamente 10 a 20% e 80 a 90% do fármaco total no plasma, respectivamente. Tanto a ezetimiba como a ezetimiba-glicuronídeo são lentamente eliminadas do plasma com evidência de reciclagem entero-hepática significativa. A meia-vida da ezetimiba e ezetimiba-glicuronídeo é de aproximadamente 22 horas.

Rosuvastatina

A rosuvastatina sofre um metabolismo limitado (aproximadamente 10%). Estudos de metabolismo “in vitro” usando hepatócitos humanos indicam que a rosuvastatina é um substrato fraco para o metabolismo com base no citocromo P450. O CYP2C9 foi a principal isoenzima envolvida, com 2C19, 3A4 e 2D6 envolvidos em menor grau. Os principais metabólitos identificados são os metabólitos N-desmetil e lactona. O metabólito N-desmetil é aproximadamente 50% menos ativo do que a rosuvastatina, enquanto a forma de lactona é considerada clinicamente inativa. A rosuvastatina representa mais de 90% da atividade circulante do inibidor de HMG-CoA redutase.

3.4.4. Eliminação

Ezetimiba

Após a administração oral de ¹⁴C-ezetimiba (20 mg) a sujeitos humanos, a ezetimiba total respondeu por aproximadamente 93% da radioatividade total no plasma. Aproximadamente 78% e 11% da radioatividade administrada foram recuperados nas fezes e urina, respectivamente, durante um período de coleta de 10 dias. Após 48 horas, não houve níveis detectáveis de radioatividade no plasma.

Rosuvastatina

Aproximadamente 90% da dose de rosuvastatina é excretada inalterada nas fezes (consistindo do princípio ativo absorvido e não absorvido) e a parte restante é excretada na urina. Aproximadamente 5% é excretada inalterada na urina. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 19 horas. A meia-vida de eliminação não aumenta em doses mais elevadas. A média geométrica de depuração plasmática é de aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variação de 21,7%). Tal como acontece com outros inibidores de HMG-CoA redutase, a captação hepática de rosuvastatina envolve o transportador de membrana OATP-C. Este transportador é importante na eliminação hepática da rosuvastatina.

Linearidade: a exposição sistêmica da rosuvastatina aumenta de forma proporcional à dose. Não há alterações nos parâmetros farmacocinéticos após múltiplas doses diárias.

3.5. Populações especiais:

3.5.1. Insuficiência hepática

Ezetimiba

Após uma única dose de 10 mg de ezetimiba, a ASC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,7 vezes em pacientes com insuficiência hepática leve (pontuação de Child Pugh 5 ou 6) em comparação com sujeitos saudáveis. Em um estudo de doses múltiplas de 14 dias (10 mg por dia) em pacientes com insuficiência hepática moderada (pontuação de Child Pugh 7 a 9), a ASC média para ezetimiba total foi aumentada aproximadamente 4 vezes no Dia 1 e Dia 14 em comparação com os sujeitos saudáveis. Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve. Devido aos efeitos desconhecidos do aumento da exposição à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (pontuação de Child Pugh > 9), a ezetimiba não é recomendada nestes pacientes (veja a seção “Advertências e precauções”).

Rosuvastatina

Em um estudo com sujeitos com diferentes graus de insuficiência hepática, não houve evidência de exposição aumentada à rosuvastatina em sujeitos com pontuações de Child-Pugh 7 ou inferior. No entanto, dois sujeitos com pontuação Child-Pugh 8 e 9 mostraram um aumento na exposição sistêmica de pelo menos 2 vezes em comparação com sujeitos com pontuações menores de Child-Pugh. Não há experiência em sujeitos com pontuação de Child-Pugh acima de 9.

3.5.2. Insuficiência renal

Ezetimiba

Após uma única dose de 10 mg de ezetimiba em pacientes com doença renal grave (n=8, CrCl média de ≤ 30 mL/min/1,73m²), a ASC média para a ezetimiba total foi aumentada em aproximadamente 1,5 vezes,

em comparação com sujeitos saudáveis (n=9). Este resultado não é considerado clinicamente significativo. Não é necessário ajuste de dose para pacientes com problemas renais.

Um paciente adicional neste estudo (pós-transplante renal e recebendo vários medicamentos, incluindo ciclosporina) apresentou uma exposição 12 vezes maior em relação à ezetimiba total.

Rosuvastatina

Em um estudo em sujeitos com diferentes graus de insuficiência renal, a doença renal leve a moderada não teve influência sobre a concentração plasmática de rosuvastatina ou o metabólito N-desmetil. Os sujeitos com insuficiência grave (CrCl <30 mL/min) tiveram um aumento de 3 vezes na concentração plasmática e um aumento de 9 vezes na concentração do metabólito N-desmetil em comparação com voluntários saudáveis. As concentrações plasmáticas no estado estacionário de rosuvastatina em sujeitos submetidos à hemodiálise foram aproximadamente 50% maiores em comparação com voluntários saudáveis.

3.6. Idade e sexo

Ezetimiba

As concentrações plasmáticas para ezetimiba total são aproximadamente 2 vezes maiores nos idosos (≥ 65 anos) do que nos jovens (18 a 45 anos). A redução do LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis entre indivíduos idosos e jovens tratados com ezetimiba. Portanto, não é necessário ajuste de dose nos idosos.

As concentrações plasmáticas para ezetimiba total são ligeiramente maiores (aproximadamente 20%) em mulheres do que em homens. A redução do LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis entre homens e mulheres tratados com ezetimiba. Portanto, não é necessário ajuste de dose com base no sexo.

Rosuvastatina

Não houve efeito clinicamente relevante de idade ou sexo na farmacocinética da rosuvastatina em adultos.

3.7. Raça

Rosuvastatina

Estudos farmacocinéticos mostram uma elevação aproximada de 2 vezes na ASC média e Cmax em sujeitos asiáticos (japoneses, chineses, filipino, vietnamita e coreano) em comparação com os caucasianos. Os indo-asiáticos mostram uma elevação aproximada de 1,3 vezes na ASC mediana e Cmax. Uma análise farmacocinética populacional não revelou diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética entre os grupos caucasianos e negros.

3.8. Polimorfismos genéticos

Rosuvastatina

A disposição dos inibidores de HMG-CoA redutase, incluindo a rosuvastatina, envolve proteínas transportadoras OATP1B1 e BCRP. Em pacientes com polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) e/ou ABCG2 (BCRP) existe o risco de aumento da exposição à rosuvastatina. Os polimorfismos individuais de SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA estão associados a uma maior exposição à rosuvastatina (ASC) em comparação com os genótipos SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC. Esta genotipagem específica

não está estabelecida na prática clínica, mas para pacientes que são conhecidos por esses tipos de polimorfismos, recomenda-se uma dose diária menor de rosuvastatina.

3.9. Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de coadministração com ezetimiba e estatinas, os efeitos tóxicos observados foram essencialmente aqueles tipicamente associados às estatinas. Alguns dos efeitos tóxicos foram mais pronunciados do que os observados durante o tratamento com estatinas isoladamente. Isso é atribuído às interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas na terapia de coadministração. Tais interações não ocorreram nos estudos clínicos. Miopatias ocorreram em ratos apenas após exposição a doses várias vezes superiores à dose terapêutica humana (aproximadamente 20 vezes o nível de AUC para estatinas e 500 a 2.000 vezes o nível de AUC para os metabólitos ativos).

3.9.1. Toxicidade de doses repetidas

Ezetimiba

Estudos em animais sobre a toxicidade crônica de ezetimiba identificaram órgãos alvo para efeitos tóxicos. Em cães tratados durante quatro semanas com ezetimiba (0,03 mg/kg/dia), a concentração de colesterol na bile cística foi aumentada em um fator de 2,5 a 3,5. No entanto, em um estudo de um ano em cães com doses de até 300 mg/kg/dia (9 vezes a exposição humana na dose de 10 mg diários com base na AUC0-24h para ezetimiba total), não foi observada incidência aumentada de colelitíase ou outros efeitos hepatobiliares. O significado desses dados para humanos não é conhecido. Um risco litogênico associado ao uso terapêutico de ezetimiba não pode ser descartado.

Estudos de toxicidade de dose repetida conduzidos com ezetimiba em ratos por até 6 meses e doses de até 1500 mg/kg/dia (14 vezes a exposição humana na dose de 10 mg diários com base na AUC0-24h para ezetimiba total) e em cães por até um ano com doses de até 300 mg/kg/dia (9 vezes a exposição humana na dose de 10 mg diários com base na AUC0-24h para ezetimiba total) não revelaram riscos especiais para humanos.

Rosuvastatina

As reações adversas não observadas em estudos clínicos, mas observadas em animais em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica foram as seguintes: Em estudos de toxicidade de dose repetida, alterações histopatológicas hepáticas provavelmente devido à ação farmacológica da rosuvastatina foram observadas em camundongos, ratos e, em menor extensão, com efeitos na vesícula biliar em cães, mas não em macacos. O menor NOAEL para achados hepáticos e renais em ratos foi relatado no estudo de toxicidade oral de 6 meses e foi igual a 2 mg/kg/dia (0,3 vez a exposição humana na dose de 40 mg/dia com base na AUC). Além disso, toxicidade testicular foi observada em macacos e cães em dosagens mais altas. O NOAEL relatado no estudo de toxicidade oral de 6 meses em macacos foi de 10 mg/kg (4 vezes a exposição humana na dose de 40 mg/dia com base na AUC) baseado na degeneração tubular testicular e nos efeitos de necrose tubular renal observados na dose de 30 mg/kg/dia. Em cães, o NOAEL relatado no estudo de toxicidade oral de 12 meses foi de 3 mg/kg/dia (4 vezes a exposição humana na dose de 40 mg/dia com base na AUC) baseado em achados hepáticos e efeitos na vesícula biliar.

Opacidade ocular foi observada no estudo oral de um mês em cães na dose de 30 mg/kg/dia. Edema, hemorragia e necrose parcial no interstício do plexo coróide foram observados em uma cadela com 90 mg/kg (99 vezes a exposição humana à dose de 40 mg/dia baseada na AUC).

Toxicidade na vesícula biliar também foi observada em camundongos em um estudo de 14 dias com doses de 250 mg e acima (>28 vezes a exposição humana à dose de 40 mg/dia baseada na AUC).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em casos de:

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes listados na seção “Composição”.
- Gravidez e amamentação e em mulheres em idade fértil que não utilizam medidas de contracepção adequadas (veja a seção “Advertências e precauções”).
- Doença hepática ativa ou elevações persistentes sem explicação nas transaminases séricas e qualquer elevação de transaminases sérica superior a 3x o limite superior de normalidade (LSN) (veja a seção “Advertências e precauções”).
- Em pacientes com insuficiência renal grave (“clearance” de creatinina <30 mL/min).
- Em pacientes com miopatia (veja a seção “Advertências e precauções”).
- Em pacientes que recebem ciclosporina concomitante (veja a seção “Interações medicamentosas”).
- Em pacientes que recebem a combinação concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (veja a seção “Interações Medicamentosas”). Em pacientes que recebem darolutamida concomitante (veja a seção “Interações Medicamentosas”).
- Em participantes recebendo belumosudil concomitante (veja a seção “Interações Medicamentosas”).

A dose de 40 mg/10 mg é contraindicada em pacientes com fatores de predisposição para miopatia/rabdomiólise. Tais fatores incluem:

- Insuficiência renal moderada (“clearance” de creatinina <60 mL/min).
- Hipotireoidismo.
- Histórico pessoal ou familiar de distúrbios musculares hereditários.
- Histórico anterior de toxicidade muscular com outro inibidor de HMG-CoA redutase ou fibrato.
- Abuso de álcool.
- Situações em que possa ocorrer um aumento nos níveis plasmáticos de rosuvastatina (uso concomitante com medicamentos que são inibidores das proteínas hepáticas OATP1B1 e BCRP como por exemplo inibidores de protease incluindo combinações de ritonavir com atazanavir, lopinavir e/ou tipranavir e pacientes com polimorfismos genéticos em SLCO1B1 (OATP1B1) e/ou ABCG2 (BCRP) e genótipos c.521CC ou c.421AA.)
- Pacientes asiáticos.
- Uso concomitante de fibratos.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Categoria de risco na gravidez: X.

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1. Antes do tratamento

Deve-se ter cuidado em pacientes com fatores de predisposição para miopatia/rabdomiólise. Tais fatores incluem:

- insuficiência renal,
- hipotireoidismo,
- histórico pessoal ou familiar de distúrbios musculares hereditários,
- histórico prévio de toxicidade muscular com outro inibidor de HMG-CoA redutase ou fibrato,
- abuso de álcool,
- idade >70 anos,
- situações em que possa ocorrer um aumento nos níveis plasmáticos,
- uso concomitante de fibratos.

Em tais pacientes, o risco do tratamento deve ser considerado em relação ao possível benefício e recomenda-se o monitoramento clínico. Se os níveis de CK estiverem significativamente elevados no período basal ($>5 \times \text{LSN}$), o tratamento não deve ser iniciado.

5.2. Durante o tratamento

Os pacientes devem ser solicitados a relatar dor muscular inexplicável, fraqueza ou câibras imediatamente, particularmente se estiver associada a mal-estar ou febre. Os níveis de CK devem ser medidos nesses pacientes. A terapia deve ser descontinuada se os níveis de CK estiverem acentuadamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$) ou se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário (mesmo que os níveis de CK sejam $\leq 5 \times \text{LSN}$). Se os sintomas se resolvem e os níveis de CK retornarem ao normal, deve-se considerar a reintrodução da rosuvastatina ou um inibidor alternativo de HMG-CoA redutase na menor dose com monitoramento próximo do paciente. O monitoramento rotineiro dos níveis de CK em pacientes assintomáticos não é garantido. Houve relatos muito raros de uma miopatia necrosante imunomediada (IMNM) durante ou após o tratamento com estatinas, incluindo a rosuvastatina. A IMNM é clinicamente caracterizada por fraqueza muscular proximal e creatina quinase elevada no sangue, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatina.

Nos estudos clínicos, não houve evidência de aumento dos efeitos do músculo esquelético no pequeno número de pacientes que receberam rosuvastatina e terapia concomitante. No entanto, foi observado um aumento na incidência de miosite e de miopatia em pacientes que receberam outros inibidores de HMG-

CoA redutase, juntamente com derivados do ácido fibríco, incluindo genfibrozila, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos azólicos, inibidores de protease e antibióticos macrolídeos.

A genfibrozila aumenta o risco de miopatia quando administrada concomitantemente com alguns inibidores de HMG-CoA redutase. Portanto, a combinação de rosuvastatina e genfibrozila não é recomendada. O benefício de novas alterações nos níveis lipídicos pelo uso combinado de rosuvastatina com fibratos ou niacina deve ser cuidadosamente ponderado com os riscos potenciais de tais combinações. A dose de 40 mg de rosuvastatina é contraindicada com o uso concomitante de fibrato.

ZINPASS EZE não deve ser utilizado em nenhum paciente com uma condição grave e aguda sugestiva de miopatia ou predisposição ao desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rabdomiólise (p. ex., sepse, hipotensão, cirurgia de grande porte, traumatismo, distúrbios metabólicos, endócrinos e eletrolíticos graves; ou convulsões descontroladas).

5.3. Efeitos no músculo esquelético

Na experiência pós-comercialização com ezetimiba, foram relatados casos de miopatia e rabdomiólise. A maioria dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise estava tomando estatina concomitantemente com ezetimiba. No entanto, a rabdomiólise tem sido relatada muito raramente com a monoterapia com ezetimiba e muito raramente com a adição de ezetimiba a outros agentes conhecidos por estarem associados ao aumento do risco de rabdomiólise.

Efeitos sobre o músculo esquelético, p. ex., mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiólise foram relatados em pacientes tratados com rosuvastatina com todas as doses e, em particular, com doses >20 mg. Foram notificados casos muito raros de rabdomiólise com o uso de ezetimiba em combinação com inibidores de HMG-CoA redutase. Uma interação farmacodinâmica não pode ser excluída (veja a seção “Interações Medicamentosas”) e deve-se ter cuidado com o seu uso combinado.

Tal como acontece com outros inibidores de HMG-CoA redutase, a taxa de notificação de rabdomiólise associada à rosuvastatina no uso pós-comercialização é maior na dose de 40 mg.

Se houver suspeita de miopatia com base nos sintomas musculares, ou for confirmada por um nível de creatina fosfoquinase (CPK) >10 vezes o LSN, ZINPASS EZE e qualquer um desses outros agentes que o paciente estiver tomando concomitantemente devem ser imediatamente descontinuados. Todos os pacientes que iniciam a terapia com ZINPASS EZE devem ser informados sobre o risco de miopatia e devem informar imediatamente qualquer dor muscular inexplicável, sensibilidade ou fraqueza (veja a seção “Reações adversas”).

5.4. Exames Laboratoriais

5.4.1. Medição da creatina quinase

A creatina quinase (CK) não deve ser medida após exercício extenuante ou na presença de uma causa alternativa plausível de aumento de CK que possa confundir a interpretação do resultado. Se os níveis de CK estiverem significativamente elevados no período basal (>5xLSN), um teste de confirmação deve ser

realizado dentro de 5-7 dias. Se o teste de repetição confirmar uma CK basal >5xLSN, o tratamento não deve ser iniciado.

5.4.2. Enzimas hepáticas

Nos estudos clínicos controlados de coadministração em pacientes que receberam ezetimiba com estatina, observaram-se elevações consecutivas de transaminases ($\geq 3 \times$ o limite superior de normalidade [LSN]). Quando a ezetimiba é administrada concomitantemente com rosuvastatina, os testes de função hepática devem ser realizados no início da terapia e, posteriormente, quando indicado clinicamente (veja a seção “Reações adversas”).

Tal como acontece com outros inibidores de HMG-CoA redutase, a rosuvastatina deve ser utilizada com precaução em pacientes que consomem quantidades excessivas de álcool e/ou tenham histórico de doença hepática. Recomenda-se que os testes de função hepática sejam realizados antes e 3 meses após o início do tratamento. A rosuvastatina deve ser interrompida ou a dose reduzida se o nível de transaminases séricas for superior a 3 vezes o limite superior de normalidade. A taxa de notificação para eventos hepáticos graves (consistindo principalmente de transaminases hepáticas aumentadas) no uso pós-comercialização é maior na dose de 40 mg.

Em pacientes com hipercolesterolemia secundária causada por hipotireoidismo ou síndrome nefrótica, a doença subjacente deve ser tratada antes de iniciar a terapia com rosuvastatina.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes do início do tratamento e 3 meses após o início de tratamento.

5.5. Insuficiência hepática

Devido aos efeitos desconhecidos da exposição aumentada à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, ZINPASS EZE não é recomendado (veja a seção “Características Farmacológicas”).

5.6. Efeitos renais

A proteinúria, detectada pelo teste com tira reagente e principalmente de origem tubular, foi observada em pacientes tratados com doses maiores de rosuvastatina, em particular 40 mg, onde era transitório ou intermitente na maioria dos casos. A proteinúria não mostrou ser preditiva de doença renal aguda ou progressiva (veja a seção “Reações adversas”). A taxa de notificação para os eventos renais graves em uso pós-comercialização é maior na dose de 40 mg. Uma avaliação da função renal deve ser considerada durante o acompanhamento de rotina dos pacientes tratados com uma dose de 40 mg (veja o item “Posologia e modo de usar”).

5.7. Diabetes mellitus

Algumas evidências sugerem que as estatinas como uma classe aumentam a glicemia e em alguns pacientes, com alto risco de diabetes no futuro, podem produzir um nível de hiperglicemia onde o tratamento formal do diabetes é apropriado. Este risco, no entanto, é superado pela redução do risco vascular com estatinas e, portanto, não deve ser um motivo para parar o tratamento com estatina. Os pacientes em risco (glicemia de jejum de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², triglicerídeos aumentados, hipertensão) devem ser monitorados de forma clínica e bioquímica de acordo com as diretrizes nacionais.

No estudo JUPITER, a frequência global relatada de diabetes mellitus foi de 2,8% no grupo da rosuvastatina e 2,3% no grupo do placebo, principalmente em pacientes com glicemia em jejum de 5,6 a 6,9 mmol/L.

5.8. Doença pulmonar intersticial

Foram relatados casos excepcionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente com terapia em longo prazo (veja a seção “Reações adversas”). As características de apresentação podem incluir dispneia, tosse não produtiva e deterioração da saúde geral (fadiga, perda de peso e febre). Caso haja a suspeita de que um paciente desenvolveu doença pulmonar intersticial, a terapia com estatinas deve ser descontinuada.

5.9. Reações adversas cutâneas graves

Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e síndrome de Stevens-Johnson (SJS) foram relatados em associação ao tratamento com ZINPASS EZE. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e monitorados de perto. O tratamento deve ser interrompido ao primeiro aparecimento de erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade cutânea.

5.10. Miastenia

Em alguns casos, estatinas foram reportadas a induzir novamente ou agravar miastenia gravis pré-existente ou miastenia ocular. ZINPASS EZE deve ser descontinuado no caso de ocorrências de sintomas ou de agravamento dos sintomas. Sintomas recorrentes foram reportados quando o mesmo ou diferente estatina foi (re-)administrado.

5.11. Inibidores de protease

O aumento da exposição sistêmica à rosuvastatina foi observado em sujeitos que receberam rosuvastatina concomitantemente com vários inibidores de protease em combinação com ritonavir. Deve-se considerar o benefício do efeito hipolipemiante pelo uso de rosuvastatina em pacientes com HIV que recebem inibidores de protease e o potencial de aumento das concentrações plasmáticas de rosuvastatina ao iniciar e até a titulação de doses de rosuvastatina em pacientes tratados com inibidores de protease. O uso concomitante com certos inibidores de protease não é recomendado a menos que a dose de rosuvastatina seja ajustada.

5.12. Fibratos

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

5.13. Anticoagulantes

Se ZINPASS EZE for adicionado à varfarina, outro anticoagulante cumarínico, ou fluindiona, a Razão Normalizada Internacional (INR) deve ser monitorada adequadamente (veja a seção “Interações Medicamentosas”).

5.14. Ácido fusídico

ZINPASS EZE não deve ser coadministrado com formulações sistêmicas de ácido fusídico ou no prazo de 7 dias após a interrupção do tratamento com ácido fusídico. Em pacientes onde o uso de ácido fusídico sistêmico é considerado essencial, o tratamento com estatina deve ser descontinuado durante todo o período de tratamento com ácido fusídico. Houve relatos de rabdomiólise (incluindo algumas fatalidades) em pacientes que receberam ácido fusídico e estatinas em combinação (veja a seção “Interações Medicamentosas”). O paciente deve ser aconselhado a procurar aconselhamento médico imediatamente se apresentarem sintomas de fraqueza, dor ou sensibilidade muscular.

A terapia com estatinas pode ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico.

Em circunstâncias excepcionais, onde o ácido fusídico sistêmico prolongado é necessário, p. ex., para o tratamento de infecções graves, a necessidade de coadministração de ZINPASS EZE e ácido fusídico só deve ser considerada caso a caso e sob supervisão médica rigorosa.

5.15. Populações especiais

5.15.1. Raça

Estudos farmacocinéticos mostram um aumento na exposição da rosuvastatina em sujeitos asiáticos em comparação com os caucasianos.

5.15.2. População pediátrica

ZINPASS EZE não é recomendado para uso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, devido a dados insuficientes sobre segurança e eficácia (veja a seção “Características Farmacológicas”).

5.15.3. Pacientes idosos

Rosuvastatina: como a idade avançada (≥ 65 anos) é um fator predisponente para miopatia por estatina, ZINPASS EZE deve ser prescrito com cautela a idosos. Não é necessário, entretanto, ajuste posológico para pacientes idosos.

Ezetimiba: a concentração plasmática da ezetimiba total é, aproximadamente, 2 vezes mais elevada nos indivíduos idosos (> 65 anos de idade) em relação aos jovens (18 a 45 anos de idade). A redução de LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis em indivíduos idosos e jovens que recebem ezetimiba.

5.16. Fertilidade, gravidez e aleitamento

ZINPASS EZE é contraindicado durante a gravidez e a lactação. As mulheres em idade fértil devem usar medidas de contracepção apropriadas.

5.16.1. Gravidez

Se uma paciente ficar grávida durante o uso de rosuvastatina, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente. Não há dados clínicos disponíveis sobre o uso combinado de ezetimiba e rosuvastatina durante a gravidez, nem do uso destes ativos em monoterapia. Uma vez que o colesterol e outros produtos da biossíntese de colesterol são essenciais para o desenvolvimento do feto, o risco potencial da inibição de HMG-CoA redutase supera a vantagem do tratamento durante a gravidez.

5.16.2. Amamentação

Estudos em ratos mostraram que a ezetimiba é secretada no leite materno. Não se sabe se a ezetimiba é secretada no leite materno humano.

A rosuvastatina é excretada no leite de ratos. Não há dados relativos à excreção no leite em seres humanos.

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

5.16.3. Fertilidade

Não há dados de ensaios clínicos disponíveis sobre os efeitos da ezetimiba na fertilidade humana. A ezetimiba não teve efeitos sobre a fertilidade de ratos machos ou fêmeas.

5.17. Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos não clínicos para avaliar a combinação de ezetimiba e rosuvastatina.

5.17.1. Mutagenicidade/Genotoxicidade Ezetimiba

A ezetimiba não foi mutagênica no ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames) com ou sem ativação metabólica. Não foi observada evidência de clastogenicidade in vitro em ensaio de aberração cromossômica em linfócitos de sangue periférico humano com ou sem ativação metabólica, e não houve evidência de genotoxicidade no teste do micronúcleo in vivo em camundongos.

Em uma série de ensaios “in vivo” e “in vitro”, a ezetimiba, administrada isoladamente ou coadministrada com estatinas, não apresentou potencial genotóxico.

Rosuvastatina

A rosuvastatina não foi mutagênica ou clastogênica com ou sem ativação metabólica no ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames), ensaio de linfoma de camundongo usando células L5178Y/TK+/- e no ensaio de aberração cromossômica em células de pulmão de hamster chinês. A rosuvastatina foi negativa no teste do micronúcleo in vivo em camundongos.

5.17.2. Carcinogenicidade Ezetimiba

A ezetimiba não foi carcinogênica quando administrada por até 104 semanas como mistura na dieta para camundongos em doses diárias de até 500 mg/kg, resultando em múltiplos de exposição camundongo

humano baseados na AUC_{0-24h} de 159 vezes (machos) e 219 vezes (fêmeas) para ezetimiba total com base na dose clínica de 10 mg. A ezetimiba não foi carcinogênica quando administrada por 104 semanas como mistura na dieta para ratos em doses diárias de até 1500 mg/kg (machos) e 500 mg/kg (fêmeas), resultando em múltiplos de exposição rato-humano baseados na AUC_{0-24h} de aproximadamente 14 vezes (machos) e 17 vezes (fêmeas) para ezetimiba total com base na dose clínica de 10 mg.

Rosuvastatina

Em estudos de carcinogenicidade oral de 2 anos, as alterações neoplásicas foram limitadas a adenomas/carcinomas hepatocelulares em camundongos na dose de 200 mg/kg/dia (exposições equivalentes a ~20 vezes a exposição clínica na dose de 40 mg/dia para ezetimiba com base na AUC), e no rato, houve um aumento no número de pólipos estromais uterinos em fêmeas na dose de 80 mg/kg/dia (exposições equivalentes a ~20 vezes a exposição clínica na dose de 40 mg/dia para ezetimiba com base na AUC).

5.17.3. Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Ezetimiba

A ezetimiba não teve efeito sobre a fertilidade de ratos machos ou fêmeas em doses de até 1000 mg/kg/dia por gavagem oral, correspondendo a exposições de aproximadamente 1 e 7 vezes a exposição humana adulta para ezetimiba e ezetimiba total, respectivamente, com base na AUC_{0-24h}.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal por via oral (gavagem) da ezetimiba conduzidos em ratos e coelhos durante a organogênese, não houve evidência de efeitos embrioletalidade nas doses testadas (250, 500, 1000 mg/kg/dia). Em ratos, foram observadas incidências aumentadas de achados esqueléticos fetais comuns (par extra de costelas torácicas, centros vertebrais cervicais não ossificados, costelas encurtadas) na dose de 1000 mg/kg/dia (~10 vezes a exposição humana na dose de 10 mg diários com base na AUC_{0-24h} para ezetimiba total). Houve um aumento na incidência de costelas torácicas extras em coelhos em doses de 250 a 1000 mg/kg/dia, correspondendo a exposições de 0,5 a 1 vez e 100 a 150 vezes a exposição humana adulta para ezetimiba e ezetimiba total, respectivamente. A relevância deste achado para humanos não é conhecida.

A coadministração de ezetimiba e de estatinas não foi teratogênica em ratos. Em coelhas prenhas, observou-se um pequeno número de deformidades esqueléticas (vértebra torácica e caudal fundida, número reduzido de vértebras caudais).

A ezetimiba atravessou a barreira placentária em ratas e coelhas prenhas que receberam doses múltiplas de 1.000 mg/kg/dia.

Rosuvastatina

Em estudos de fertilidade em ratos (Sprague Dawley), que receberam doses de 5, 15 e 50 mg/kg/dia administrada por gavagem oral sendo 24 machos e 24 fêmeas em cada grupo), os machos foram tratados por 9 semanas antes e durante o acasalamento, e as fêmeas foram tratadas 2 semanas antes do acasalamento e durante o acasalamento até o dia 7 de gestação. Nenhum efeito adverso na fertilidade foi observado com a administração de 50 mg/kg/dia (exposições sistêmicas até 10 vezes a exposição humana na dose de 40 mg/dia com base na ASC). Nos testículos de cães tratados com rosuvastatina a 30 mg/kg/dia por um mês, foram observadas células espermáticas gigantes. Células espermáticas gigantes também foram observadas

em macacos após 6 meses de tratamento com rosuvastatina a 30 mg/kg/dia, além de vacuolização do epitélio dos túbulos seminíferos. As exposições em cães foram 20 vezes e, em macacos, 10 vezes a exposição humana na dose de 40 mg/dia com base na superfície corporal.

A toxicidade reprodutiva foi evidente em ratos, com reduções dos tamanhos da ninhada, peso da ninhada e sobrevida dos filhotes observados em doses tóxicas para a mãe, onde as exposições sistêmicas estavam várias vezes acima do nível de exposição terapêutica. Em estudos de reprodução animal, não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento em ratas ou coelhas grávidas, que receberam rosuvastatina por via oral durante o período de organogênese, em doses que resultaram em exposições sistêmicas equivalentes às exposições humanas na dose máxima recomendada para humanos (DMRH) de 40 mg/dia, com base em Área Sob a Curva ASC e superfície corporal (mg/m^2), respectivamente. Em ratas fêmeas (Sprague Dawley, 24 animais por grupo) que receberam 5, 15 e 50 mg/kg/dia de rosuvastatina antes do acasalamento até o dia 7 de gestação, observou-se redução no peso corporal fetal (filhotes fêmeas) e atraso na ossificação com a dose de 50 mg/kg/dia (10 vezes a exposição humana na Dose Máxima Recomendada para Humanos (DMRH) de 40 mg/dia com base na ASC). Em ratas grávidas (Sprague Dawley, 24 animais por grupo, acasalamento em tempo controlado) que receberam 2, 10 e 50 mg/kg/dia de rosuvastatina a partir do dia 7 de gestação até o dia 21 de lactação (desmame), foi observado uma diminuição na sobrevivência dos filhotes com a dose de 50 mg/kg/dia (dose equivalente a 12 vezes a DMRH de 40 mg/dia com base na superfície corporal). Em coelhas grávidas (Japanese White, 17 animais por grupo) que receberam 0,3, 1 e 3 mg/kg/dia, por via oral, de rosuvastatina a partir do dia 6 até o dia 18 de gestação, observou-se redução na viabilidade fetal e aumento da mortalidade materna com a dose de 3 mg/kg/dia (dose equivalente à DMRH de 40 mg/dia com base na superfície corporal). Também foram observados perda de peso materna, hipoatividade, mortalidade e alterações em órgãos como fígado, vesícula biliar, rins, bexiga, estômago, além de músculos como os intercostais e cardíacos. Toxicidades semelhantes foram observadas em um estudo investigativo realizado em coelhos machos com dose de 5 mg/kg/dia (dose aproximadamente equivalente à DMRH de 40 mg/dia, com base na área de superfície corporal). A rosuvastatina atravessa a placenta em ratos e coelhos, sendo encontrada no tecido fetal e no líquido amniótico em 3% e 20%, respectivamente, da concentração plasmática materna após uma dose única por gavagem oral de 25 mg/kg de rosuvastatina no dia 16 de gestação em ratos. Em coelhos, a distribuição no tecido fetal foi de 25% da concentração plasmática materna após uma dose única por gavagem oral de 1 mg/kg no dia 18 de gestação.

5.17.4. Efeitos sobre o hERG

Testes específicos para os efeitos sobre o hERG não foram avaliados.

5.18. Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas. No entanto, ao dirigir veículos ou operar máquinas, deve-se levar em consideração que tonturas foram relatadas.

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g por comprimido.

Atenção: contém 269 mg de lactose (tipo de açúcar) por comprimido.

Atenção: contém 385 mg de lactose (tipo de açúcar) por comprimido.

Atenção: ZINPASS EZE contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo (ZINPASS EZE 20 mg + 10 mg) e óxido de ferro vermelho (ZINPASS EZE 40 mg + 10 mg).

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento de hiperlipidemia familiar com rosuvastatina (um dos princípios ativos de Zinpass Eze), devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

6.1. Combinações contraindicadas com ZINPASS EZE

6.1.1. Ciclosporina

Rosuvastatina

A administração concomitante de ZINPASS EZE com ciclosporina é contraindicada devido à rosuvastatina (veja a seção “Contraindicações”). Durante o tratamento concomitante com rosuvastatina e ciclosporina, os valores de ASC para a rosuvastatina foram, em média, 7 vezes superiores aos observados em voluntários saudáveis (veja a Tabela “**Efeito dos medicamentos coadministrados sobre a exposição à rosuvastatina (ASC; em ordem de magnitude decrescente) a partir dos estudos clínicos publicados**”). A administração concomitante não afetou as concentrações plasmáticas de ciclosporina.

Ezetimiba

Em um estudo de oito pacientes pós-transplante renal com “clearance” de creatinina >50 mL/min em uso de uma dose estável de ciclosporina, uma dose única de 10 mg de ezetimiba resultou em um aumento de 3,4 vezes (intervalo de 2,3 a 7,9 vezes) na ASC média para a ezetimiba total em comparação com uma população controle saudável, recebendo ezetimiba isoladamente, proveniente de outro estudo (n=17). Em um estudo diferente, um paciente com transplante renal com insuficiência renal grave que estava recebendo ciclosporina e vários outros medicamentos, demonstrou uma exposição 12 vezes maior à ezetimiba total em comparação com controles concomitantes que receberam ezetimiba isoladamente.

Em um estudo cruzado de dois períodos em doze sujeitos saudáveis, a administração diária de 20 mg de ezetimiba por 8 dias com uma dose única de 100 mg de ciclosporina no dia 7 resultou em um aumento médio de 15% na ASC da ciclosporina (intervalo de diminuição de 10% para aumento de 51%) em comparação com uma dose única de 100 mg de ciclosporina isoladamente. Não foi realizado um estudo controlado sobre o efeito da ezetimiba coadministrada na exposição à ciclosporina em pacientes com transplante renal.

6.2. Combinações não recomendadas com ZINPASS EZE

6.2.1. Fibratos, gemfibrozila e outras substâncias para baixar os lipídeos

Ezetimiba

Em pacientes que receberam fenofibrato e ezetimiba, os médicos devem estar cientes do possível risco de colelitíase e doença da vesícula biliar (veja as seções “Advertências e precauções” e “Reações adversas”). Se houver suspeita de colelitíase em um paciente que recebe ezetimiba e fenofibrato, as investigações da vesícula biliar são indicadas e esta terapia deve ser descontinuada (veja a seção “Reações adversas”).

A administração concomitante de fenofibrato ou genfibrozila aumentou modestamente as concentrações totais de ezetimiba (aproximadamente 1,5 e 1,7 vezes, respectivamente).

A coadministração de ezetimiba com outros fibratos não foi estudada.

Os fibratos podem aumentar a excreção de colesterol na bile, levando à colelitíase. Em estudos com animais, a ezetimiba às vezes aumentou o colesterol na bile da vesícula biliar, mas não em todas as espécies (veja a seção “Características Farmacológicas”). Um risco litogênico associado ao uso terapêutico de ezetimiba não pode ser descartado.

Rosuvastatina

O uso concomitante de rosuvastatina e genfibrozila resultou em um aumento de 2 vezes na C_{max} e ASC da rosuvastatina (veja a seção “Advertências e precauções”). Com base nos dados de estudos de interação específica, não é esperada nenhuma interação farmacocinética relevante com fenofibrato, porém pode ocorrer interação farmacodinâmica. A genfibrozila, fenofibrato, outros fibratos e as doses hipolipemiantes (> ou iguais a 1g/dia) de niacina (ácido nicotínico) aumentam o risco de miopatia quando administrados concomitantemente com inibidores de HMG-CoA redutase, provavelmente porque podem produzir miopatia quando administradas isoladamente.

A dose de 40 mg/10 mg é contraindicada com o uso concomitante de um fibrato.

Ledipasvir/sofosbuvir: A coadministração de rosuvastatina com ledipasvir/sofosbuvir pode aumentar significativamente a concentração de rosuvastatina (aumento de várias vezes na AUC), o que está associado ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise.

6.2.2. Inibidores de protease

Rosuvastatina

Embora o mecanismo exato da interação seja desconhecido, o uso concomitante de inibidores da protease pode aumentar fortemente a exposição à rosuvastatina (veja a **Tabela 2** abaixo). Em um estudo farmacocinético, a coadministração de 10 mg de rosuvastatina e um produto combinado de dois inibidores de protease (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) em voluntários saudáveis foi associada com um aumento de aproximadamente três vezes e sete vezes na ASC e C_{max} de rosuvastatina, respectivamente. O uso concomitante das combinações de rosuvastatina e alguns inibidores de protease pode ser considerado após uma análise cuidadosa dos ajustes de dose de rosuvastatina com base no aumento esperado da exposição à rosuvastatina (veja as seções “Posologia e modo de usar”, “Advertências e precauções”, “Interações Medicamentosas” e **Tabela 2**).

6.2.3. Inibidores da proteína transportadora

Rosuvastatina

A rosuvastatina é um substrato para certas proteínas transportadoras, incluindo o transportador de captação hepática OATP1B1 e o transportador de efluxo BCRP. A administração concomitante de rosuvastatina com medicamentos que são inibidores dessas proteínas transportadoras pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de rosuvastatina e aumento do risco de miopatia (veja as seções “Posologia e modo de usar”, “Advertências e precauções”, “Interações Medicamentosas” e **Tabela 2**).

6.2.4. Ácido fusídico

Rosuvastatina

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode estar aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico sistêmico com estatinas. O mecanismo dessa interação (seja farmacodinâmico ou farmacocinético, ou ambos) ainda é desconhecido. Houve relatos de rabdomiólise (incluindo algumas fatalidades) em pacientes que receberam essa combinação.

Se o tratamento com ácido fusídico sistêmico for necessário, o tratamento com rosuvastatina deve ser interrompido durante todo o tratamento com ácido fusídico (veja a seção “Advertências e precauções”).

6.3. Outras interações com ZINPASS EZE

6.3.1. Enzimas do citocromo P450

Rosuvastatina

Os resultados de estudos “in vitro” e “in vivo” mostram que a rosuvastatina não é um inibidor nem um indutor das isoenzimas do citocromo P450. Além disso, a rosuvastatina é um substrato fraco para estas isoenzimas. Portanto, não são esperadas interações medicamentosas resultantes do metabolismo mediado pelo citocromo P450. Não foram observadas interações clinicamente relevantes entre rosuvastatina e fluconazol (um inibidor de CYP2C9 e CYP3A4) ou cetoconazol (um inibidor de CYP2A6 e CYP3A4).

Ezetimiba

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

6.3.2. Antiácidos

Rosuvastatina

A administração simultânea de rosuvastatina com uma suspensão antiácida contendo hidróxido de alumínio e magnésio resultou em uma diminuição da concentração plasmática de rosuvastatina de aproximadamente 50%. Este efeito foi atenuado quando o antiácido foi administrado 2 horas após a rosuvastatina. A relevância clínica desta interação não foi estudada.

Ezetimiba

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

6.3.3. Colestiramina

Ezetimiba

a administração concomitante de colestiramina reduziu a área sob a curva (ASC) média da ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glicuronídeo) em aproximadamente 55%. A redução progressiva do colesterol - lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) devido à adição de ezetimiba à colestiramina pode ser diminuída por esta interação (veja a seção “Posologia e modo de usar”).

6.3.4. Anticoagulantes, antagonistas da vitamina K

Rosuvastatina

Tal como acontece com outros inibidores de HMG-CoA redutase, o início do tratamento ou a titulação de aumento da dose de rosuvastatina em pacientes tratados concomitantemente com antagonistas de vitamina K (p. ex., varfarina ou outro anticoagulante cumarínico) podem resultar em um aumento na Razão Normalização Internacional (INR). A descontinuação ou titulação de diminuição da rosuvastatina pode resultar em uma diminuição da INR. Em tais situações, é desejável o monitoramento apropriado da INR.

Ezetimiba

a administração concomitante de ezetimiba (10 mg uma vez por dia) não teve efeito significativo sobre a biodisponibilidade da varfarina e o tempo de protrombina em um estudo de doze adultos saudáveis do sexo masculino. No entanto, houve relatos pós-comercialização de aumento da Razão Normalizada Internacional (INR) em pacientes que tiveram a ezetimiba adicionada à varfarina ou à fluindiona. Se a ezetimiba for adicionada à varfarina, outro anticoagulante cumarínico ou fluindiona, a INR deve ser monitorada adequadamente (veja a seção “Advertências e precauções”).

6.3.5. Ticagrelor

Rosuvastatina

Ticagrelor pode causar insuficiência renal e pode afetar a excreção renal da rosuvastatina, aumentando o risco de acumulação de rosuvastatina. Em alguns casos, a administração concomitante de ticagrelor e rosuvastatina levou à diminuição da função renal, aumento do nível de CPK e rabdomiólise.

6.3.6. Clopidogrel

Rosuvastatina

O clopidogrel demonstrou aumentar a exposição à rosuvastatina em pacientes em 2 vezes (ASC) e 1,3 vezes (C_{max}) após a administração da dose de 300 mg de clopidogrel, e em 1,4 vezes (ASC) sem efeito na C_{max} após administração repetida da dose de clopidogrel de 75 mg.

6.3.7. Eritromicina:

Rosuvastatina

O uso concomitante de rosuvastatina e eritromicina resultou em uma diminuição de 20% na ASC(0-t) e uma diminuição de 30% na C_{max} da rosuvastatina. Essa interação pode ser causada pelo aumento da motilidade intestinal causada pela eritromicina.

6.3.8. Contraceptivos orais/terapia de reposição hormonal (TRH):

Rosuvastatina

O uso concomitante de rosuvastatina e um contraceptivo oral resultou em um aumento da ASC do etinilestradiol e norgestrel de 26% e 34%, respectivamente. Estes níveis plasmáticos aumentados devem ser considerados ao selecionar doses contraceptivas orais. Não há dados farmacocinéticos disponíveis em mulheres que tomam rosuvastatina concomitante e TRH e, portanto, um efeito semelhante não pode ser excluído. No entanto, a combinação tem sido amplamente utilizada em mulheres nos estudos clínicos e foi bem tolerada.

Ezetimiba

com outros medicamentos com base nos dados de estudos de interação específica, não é esperada uma interação clinicamente relevante com digoxina. Nos estudos de interação clínica, a ezetimiba não teve efeito sobre a farmacocinética da dapsona, dextrometorfano, digoxina, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), glipizida, tolbutamida ou midazolam, durante a coadministração. A cimetidina, coadministrada com ezetimiba, não teve efeito sobre a biodisponibilidade da ezetimiba.

Rosuvastatina/ezetimiba

Uso concomitante com rosuvastatina 10 mg e ezetimiba 10 mg resultou em um aumento de 1,2 na ASC de rosuvastatina em pacientes com hipercolesterolemia (conforme a Tabela 1). Uma interação farmacodinâmica, em termos de efeitos adversos, entre rosuvastatina e ezetimiba não pode ser determinada.

6.4. Interações que requerem ajustes de dose de rosuvastatina (veja também a Tabela abaixo)

Rosuvastatina

Quando for necessário coadministrar rosuvastatina com outros medicamentos conhecidos por aumentar a exposição à rosuvastatina, as doses devem ser ajustadas. A dose diária máxima deve ser ajustada de modo que a exposição esperada à rosuvastatina provavelmente não exceda uma dose diária de 40 mg de rosuvastatina, tomada sem medicamentos interativos, por exemplo, uma dose de 20 mg de rosuvastatina com genfibrozila (aumento de 1,9 vezes) e uma dose de 10 mg de rosuvastatina com combinação de ritonavir/atazanavir (aumento de 3,1 vezes).

Tabela 2 Efeito dos medicamentos coadministrados sobre a exposição à rosuvastatina (ASC; em ordem de magnitude decrescente) a partir dos estudos clínicos publicados

Regime de dose do medicamento interativo	Regime de dose da rosuvastatina	Alteração na ASC da rosuvastatina*

Sofosbuvir 400 mg /velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg + Voxilaprevir 100 mg, uma vez ao dia por 15 dias	10 mg, dose única	↑ 7,4 vezes
ciclosporina 75 mg 2x/dia a 200 mg 2x/dia, 6 meses	10 mg 1x/dia, 10 dias	↑ 7,1 vezes
Darolutamida 600 mg duas vezes ao dia por 5 dias	5 mg, dose única	↑ 5,2 vezes
Belumosudil 200 mg uma vez ao dia, 4 dias	10 mg, dose única	↑ 4,6 vezes
regorafenibe 160 mg 1x/dia, 14 dias	5 mg, dose única	↑ 3,8 vezes
enasidenib 100 mg 1x/dia, 28 dias	10 mg, dose única	↑ 3,4 vezes
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/dia, 8 dias	10 mg, dose única	↑ 3,1 vezes
roxadustat 200 mg 4x/dia, 17 dias	10 mg, dose única	↑ 2,9 vezes
velpatasvir 100 mg 1x/dia	10 mg, dose única	↑ 2,7 vezes
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150mg/ritonavir 100 mg 1x/dia/dasabuvir 400 mg 2x/dia, 14 dias	5 mg, dose única	↑ 2,6 vezes
teriflunomida 70 mg, 1x/dia, seguido de 14 mg, 1x/dia, 8 dias	10 mg, dose única	↑ 2,5 vezes
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1x/dia, 11 dias	10 mg, dose única	↑ 2,3 vezes
glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg 1x/dia, 7 dias	5 mg, 1x/dia, 7 dias	↑ 2,2 vezes
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/dia, 17 dias	20 mg 1x/dia, 7 dias	↑ 2,1 vezes
capmatinibe 400 mg, 2x/dia, 22 dias	10 mg, dose única	↑ 2,1 vezes
tafamidis 61 mg 2x/dia nos dias 1 e 2, seguido de 1x/dia nos dias 3 à 9	10 mg, dose única	↑ ~2,0 vezes
fosfatamatinib 100 mg 2x/dia, 9 dias	20 mg, dose única	↑ 2,0 vezes
clopidogrel 300 mg dose de ataque, seguido por 75 mg em 24 horas	20 mg, dose única	↑ 2 vezes
Clopidogrel 300 mg dose de ataque, seguido por 75 mg 1x/dia, 7 dias	40 mg, 1x/dia	↑ 2 vezes ↑ 1,4 vezes
febuxostate 120 mg 1x/dia, 4 dias	10 mg, dose única	↑ 1,9 vezes
genfibrozila 600 mg 2x/dia, 7 dias	80 mg, dose única	↑ 1,9 vezes

eltrombopag 75 mg 1x/dia, 5 dias	10 mg, dose única	↑ 1,6 vezes
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2x/dia, 7 dias	10 mg 1x/dia, 7 dias	↑ 1,5 vezes
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x/dia, 11 dias	10 mg, dose única	↑ 1,4 vezes
dronedarona 400 mg 2x/dia	Não disponível	↑ 1,4 vezes
itraconazol 200 mg 1x/dia, 5 dias	10 mg, dose única	**↑ 1,4 vezes
ezetimiba 10 mg 1x/dia, 14 dias	10 mg, 1x/dia, 14 dias	**↑ 1,2 vezes
fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2x/dia, 8 dias	10 mg, dose única	↔
aleglitazar 0,3 mg, 7 dias	40 mg, 7 dias	↔
silimarina 140 mg 3x/dia, 5 dias	10 mg, dose única	↔
fenofibrato 67 mg 3x/dia, 7 dias	10 mg, 7 dias	↔
rifampin 450 mg 1x/dia, 7 dias	20 mg, dose única	↔
cetoconazol 200 mg 2x/dia, 7 dias	80 mg, dose única	↔
fluconazol 200 mg 1x/dia, 11 dias	80 mg, dose única	↔
eritromicina 500 mg 4x/dia, 7 dias	80 mg, dose única	↓ 20%
baicalin 50 mg 3x/dia, 14 dias	20 mg, dose única	↓ 47%
*Os dados apresentados como alteração de x-vezes representam uma relação simples entre a coadministração e a rosuvastatina isoladamente. Os dados apresentados como % de alteração representam % de diferença em relação à rosuvastatina isoladamente. O aumento é indicado como "↑", nenhuma alteração como "↔", diminuição como "↓". **Vários estudos de interação foram realizados em diferentes doses de rosuvastatina, a tabela mostra a proporção mais significativa 1x/dia = uma vez ao dia; 2x/dia = duas vezes ao dia; 3x.dia = três vezes ao dia; 4x/dia = quatro vezes ao dia		

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ZINPASS EZE deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas

ZINPASS EZE 10 mg / 10 mg: comprimido revestido branco a esbranquiçado, oblongo.

ZINPASS EZE 20 mg / 10 mg: comprimido revestido amarelo a levemente amarelado, oblongo.

ZINPASS EZE 40 mg / 10 mg: comprimido revestido rosa, oblongo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

8.1. Posologia

O paciente deve estar em uma dieta hipolipemiante adequada e deve continuar nesta dieta durante o tratamento com ZINPASS EZE.

A dose apropriada do comprimido depende do tratamento atual e do risco cardiovascular do paciente.

A dose recomendada é de um comprimido de ZINPASS EZE uma vez ao dia.

8.1.1. Coadministração com sequestrantes de ácidos biliares

A administração de ZINPASS EZE deve ocorrer ≥ 2 horas antes ou ≥ 4 horas após a administração de um sequestrante de ácido biliar.

8.1.2. População pediátrica

ZINPASS EZE não é recomendado para uso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, devido a dados insuficientes sobre sua segurança e eficácia (veja a seção “Características Farmacológicas”).

8.1.3. Uso na insuficiência hepática

Não é necessário um ajuste de dosagem em pacientes com insuficiência hepática leve (pontuação de Child Pugh 5 a 6). O tratamento com ZINPASS EZE não é recomendado em pacientes com disfunção hepática moderada (pontuação de Child Pugh 7 a 9) ou grave (pontuação de Child Pugh > 9) (veja as seções “Advertências e precauções” e “Propriedades farmacocinéticas”). ZINPASS EZE é contraindicado em pacientes com doença hepática ativa (veja a seção “Contraindicações”).

8.1.4. Uso na insuficiência renal

A dose de 40 mg/10 mg é contraindicada em pacientes com insuficiência renal moderada. O uso de ZINPASS EZE em pacientes com insuficiência renal grave é contraindicado para todas as doses (veja as seções “Contraindicações” e “Características Farmacológicas”).

Não é necessário ajuste da dose de rosuvastatina em pacientes com insuficiência renal leve. Em pacientes com insuficiência renal moderada (“clearance” de creatinina < 60 mL/min), recomenda-se começar com a menor dose possível de rosuvastatina.

8.1.5. Raça

O aumento da exposição sistêmica da rosuvastatina foi observado em sujeitos asiáticos (veja as seções “Contraindicações” e “Características Farmacológicas”). A dose inicial recomendada é de 5 mg de rosuvastatina para pacientes de ascendência asiática. Os comprimidos revestidos de ZINPASS EZE 40 mg/10 mg são contraindicados nestes pacientes (veja as seções “Contraindicações” e “Características Farmacológicas”).

8.1.6. Polimorfismos genéticos

São conhecidos tipos específicos de polimorfismos genéticos que podem levar a uma maior exposição à rosuvastatina (veja a seção “Características Farmacológicas”). Para pacientes conhecidos por serem portadores desses tipos específicos de polimorfismos, recomenda-se uma dose diária mais baixa de ZINPASS EZE (por exemplo para os pacientes com genótipo c.521CC ou c.421AA recomenda-se a dose máxima de 20/10 mg de ZINPASS EZE uma vez ao dia.)

8.1.7. Dosagem em pacientes com fatores de predisposição para a miopatia

A dose inicial recomendada é de 5 mg de rosuvastatina em pacientes com fatores de predisposição para a miopatia (veja a seção “Advertências e precauções”).

Os comprimidos revestidos de ZINPASS EZE 40 mg/10 mg são contraindicados em alguns desses pacientes (veja a seção “Contraindicações”).

8.1.8. Terapia concomitante

A rosuvastatina é um substrato de várias proteínas transportadoras (p. ex., OATP1B1 e BCRP). O risco de miopatia (incluindo rabdomiólise) é aumentado quando ZINPASS EZE é administrado concomitantemente com certos medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática de rosuvastatina devido a interações com essas proteínas transportadoras (p. ex., ciclosporina e certos inibidores de protease, incluindo combinações de ritonavir com atazanavir, lopinavir, e/ou tipranavir, veja as seções “Advertências e precauções” e “Interações Medicamentosas”).

Sempre que possível, os medicamentos alternativos devem ser considerados e, se necessário, considerar a descontinuação temporária da terapia com ZINPASS EZE. Em situações em que a coadministração desses medicamentos com ZINPASS EZE seja inevitável, o benefício e o risco do tratamento concomitante e ajustes de dosagem de rosuvastatina devem ser cuidadosamente considerados (veja a seção “Interações Medicamentosas”).

8.2. Modo de administração

A via de administração é oral. ZINPASS EZE pode ser administrado a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos.

Conduta em caso de esquecimento de dose: não é necessário tomar uma dose esquecida, tomar apenas 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

9.1. ZINPASS EZE (associação de rosuvastatina cálcica e ezetimiba)

9.1.1. Reações comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mialgia, aumento de ALT, eventos adversos gastrointestinais (distensão abdominal, dor abdominal e constipação),

9.1.2. Reações incomuns ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Proteinúria, aumento de ALT $> 3x$ que o limite normal, miopatia, fadiga, espasmo muscular e tontura.

As reações adversas do medicamento reportadas para um dos componentes individuais (rosuvastatina cálcica ou ezetimiba) podem ser potenciais efeitos indesejados de ZINPASS EZE.

9.2. Rosuvastatina cálcica (monodroga)

9.2.1. Reações comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Cefaleia, astenia, vertigem e náusea, faringite e outros eventos respiratórios tais como infecções do trato superior (rinites e sinusites) e diabetes mellitus.

9.2.2. Reações incomuns ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Prurido, erupção cutânea e urticária.

9.2.3. Reações raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Reações de hipersensibilidade (incluindo angioedema), rabdomiólise, síndrome “lúpus-like”, ruptura muscular, pancreatite, trombocitopenia.

9.2.4. Reações muito raras ($\leq 1/10.000$)

Artralgia, icterícia, hepatite, polineuropatia, hematúria, perda de memória, ginecomastia.

9.2.5. Reações adversas de frequência desconhecida

Miopatia necrosante imunomediada, neuropatia periférica, depressão, distúrbios do sono (incluindo insônia e pesadelos), tosse, dispneia, diarreia, síndrome de Stevens Johnson, eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), distúrbios tendinosos às vezes complicados por ruptura, edema.

9.3. Ezetimiba (monodroga)

9.3.1. Reações comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Cefaleia, diarreia⁵ e flatulência.

9.3.2. Reações incomuns ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Aumento de ALT e/ou AST, aumento de CPK no sangue, aumento de gama-glutamilttransferase, teste de função hepática anormal, tosse, dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico, náusea, artralgia, espasmos musculares, dor no pescoço, diminuição do apetite, onda de calor (fogacho), hipertensão, dor do peito, dor, parestesia, boca seca, gastrite, prurido, erupção cutânea, dor nas costas, fraqueza muscular, dor em extremidades, edema periférico, astenia.

9.3.3. Experiência pós-comercialização (frequência desconhecida)

trombocitopenia, pancreatite, eritema multiforme, hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária, anafilaxia e angioedema), Lesão Hepática Induzida por Medicamentos incluindo hepatite, colelitíase e colecistite, depressão, dispneia, rabdomiólise, miastenia gravis e miastenia ocular

9.4. Resumo do perfil de segurança

As reações adversas ao medicamento previamente relatadas com um dos componentes individuais (ezetimiba ou rosuvastatina) podem ser potenciais efeitos indesejáveis com ZINPASS EZE.

Em estudos clínicos de até 112 semanas de duração, a ezetimiba 10 mg por dia foi administrada isoladamente em 2.396 pacientes, ou com estatina em 11.308 pacientes ou com fenofibrato em 185 pacientes.

As reações adversas geralmente eram leves e transitórias. A incidência geral de efeitos colaterais foi semelhante entre ezetimiba e placebo. Da mesma forma, a taxa de descontinuação devido às experiências adversas foi comparável entre ezetimiba e placebo.

Os eventos adversos observados com rosuvastatina são geralmente leves e transitórios. Nos estudos clínicos controlados, menos de 4% dos pacientes tratados com rosuvastatina foram retirados devido a eventos adversos.

9.4.1. Efeitos renais

A proteinúria, detectada pelo teste com tira reagente e principalmente de origem tubular, foi observada em pacientes tratados com rosuvastatina. Mudanças na proteína urinária de nenhum ou traço para ++ ou mais foram observadas em <1% dos pacientes em algum momento durante o tratamento com 10 e 20 mg, e em aproximadamente 3% dos pacientes tratados com 40 mg. Um menor aumento na mudança (de nenhum ou traço para +) foi observado com a dose de 20 mg. Na maioria dos casos, a proteinúria diminui ou desaparece espontaneamente na terapia contínua. A análise dos dados de estudos clínicos e experiências pós-comercialização até o momento não identificou associação causal entre proteinúria e doença renal aguda ou progressiva.

A hematúria foi observada em pacientes tratados com rosuvastatina e os dados dos estudos clínicos mostram que a ocorrência é baixa.

9.4.2. Efeitos do músculo esquelético

Efeitos sobre o músculo esquelético, p. ex., mialgia, miopatia (incluindo miosite) e, raramente, a rabdomiólise foram relatados em pacientes tratados com rosuvastatina com todas as doses e, em particular, com doses >20 mg.

Observou-se um aumento relacionado com a dose nos níveis de CK em pacientes que tomaram rosuvastatina; a maioria dos casos era leve, assintomática e transitória. Se os níveis de CK forem elevados (>5xLSN), o tratamento deve ser descontinuado (veja a seção “Advertências e precauções”).

9.4.3. Efeitos hepáticos

tal como acontece com outros inibidores de HMG-CoA redutase, um aumento relacionado com a dose nas transaminases tem sido observado em um pequeno número de pacientes que tomaram rosuvastatina; a maioria dos casos era leve, assintomática e transitória.

As taxas de notificação de rabdomiólise, eventos renais graves e eventos hepáticos graves (consistindo principalmente das transaminases hepáticas aumentadas) são maiores na dose de 40 mg.

Os seguintes eventos adversos foram relatados com algumas estatinas:

- Distúrbios do sono, incluindo insônia e pesadelos
- Perda de memória
- Disfunção sexual
- Depressão
- Casos excepcionais de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapia em longo prazo (veja a seção “Advertências e precauções”)

9.5. Valores laboratoriais

Nos estudos clínicos controlados de monoterapia, a incidência de elevações clinicamente importantes nas transaminases séricas (ALT e/ou AST ≥ 3 X LSN, consecutivas) foi semelhante entre ezetimiba (0,5%) e placebo (0,3%). Nos estudos de coadministração, a incidência foi de 1,3% para pacientes tratados com ezetimiba coadministrados com estatina e 0,4% para pacientes tratados com estatina isoladamente. Essas elevações foram geralmente assintomáticas, não associadas à colestase e retornaram aos valores basais após a interrupção da terapia ou com o tratamento contínuo (veja a seção “Advertências e precauções”).

Nos estudos clínicos, CPK >10 X LSN foi relatada para 4 dos 1.674 (0,2%) pacientes que receberam ezetimiba isoladamente vs. 1 dos 786 (0,1%) pacientes que receberam placebo, e para 1 dos 917 (0,1%) pacientes coadministrados com ezetimiba e uma estatina vs. 4 dos 929 (0,4%) pacientes que receberam uma estatina isoladamente. Não houve excesso de miopatia ou rabdomiólise associada à ezetimiba em comparação com o grupo controle relevante (placebo ou estatina isoladamente) (veja a seção “Advertências e precauções”).

9.6. Notificação da suspeita de reações adversas

A notificação da suspeita de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite o acompanhamento contínuo do equilíbrio benefício/risco do medicamento. Os profissionais de saúde são solicitados a relatar qualquer suspeita de reações adversas através do sistema nacional de notificação listado no Apêndice V.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos

imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.8326.0461

Importado e Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413

Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Produzido por:

Sanofi İlaç Sanayi Ve Ticaret Anonim Sirketi

Büyükkaristiran/Lüleburgaz-Kirklareli - Turquia



Atendimento ao consumidor
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

IB280526

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/06/2026.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	VP: 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	(10,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (20,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (40,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30
27/01/2026	0084572/26-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/04/2024	0484318/24-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	31/12/2025	VP: 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	(10,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (20,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (40,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/11/2025	1510526/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/11/2025	1510526/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/11/2025	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	(10,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (20,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (40,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30
30/04/2024	1341509/24-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/04/2024	1341509/24-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/04/2024	VP: 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 4. Contraindicações 6. Interações medicamentosas	VP/VPS	(10,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (20,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (40,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30
01/08/2023	0802187/23-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	01/08/2023	0802187/23-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	01/08/2023	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 4. Contraindicações 6. Interações Medicamentosas	VP/VPS	(10,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (20,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (40,0 + 10,0) MG COM REV CT BL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Bulário RDC 60/12			Bulário RDC 60/12				AL AL X 30
12/05/2023	0483540/23-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/05/2023	0483540/23-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/05/2023	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas	VP/VPS	(10,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (20,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (40,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30
03/08/2021	3028797/21-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/08/2021	3028797/21-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/08/2021	VPS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	(10,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (20,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (40,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30
15/07/2021	2753076/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	15/07/2021	2753076/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto	15/07/2021	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE	VP/VPS	(10,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (20,0 + 10,0) MG COM REV CT BL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS		AL AL X 30 (40,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30
11/03/2021	0956090/21-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/03/2021	0956090/21-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/03/2021	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	(10,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (20,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (40,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30
10/11/2020	3948419/20-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/12/2017	2316887/17-1	1460 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE NOVA ASSOCIAÇÃO NO PAÍS	02/07/2020	Primeira emissão	VP/VPS	(10,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (20,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30 (40,0 + 10,0) MG COM REV CT BL AL AL X 30