INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

Nome do medicamento Colroset 20 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 5 mg/10 mg, comprimidos **Composição qualitativa e quantitativa** 20 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 5 mg/10 mg: cada comprimido contém, respetivamente, 20, 10, 5 mg de rosuvastatina (na forma de sal cálcico) e 10 mg de ezetimiba. Excipiente com efeito conhecido: lactose mono-hidratada (cada comprimido contém 228,29 mg de lactose mono-hidratada). Colroset 10 mg/10 mg comprimidos Cada comprimido contém 10 mg de rosuvastatina (na forma de sal cálcico) e 10 mg de ezetimiba. Excipiente com efeito conhecido: lactose mono-hidratada (cada comprimido contém 238,39 mg de lactose mono-hidratada). Colroset 5 mg/10 mg comprimidos Cada comprimido contém 5 mg de rosuvastatina (na forma de sal cálcico) e 10 mg de ezetimiba. Excipiente com efeito conhecido: lactose mono-hidratada (cada comprimido contém 243,89 mg de lactose mono-hidratada). **Forma farmacêutica** 20 mg/10 mg: comprimido branco a esbranquiçado, redondo, bicôncavo, não revestido. Diâmetro de 11 mm. 10 mg/10 mg: comprimido branco a esbranquiçado, oval, bicôncavo, não revestido, com a gravação E1 de um lado e 1 do outro. Dimensões 15 mm x 7 mm. 5 mg/10 mg: comprimido branco a esbranquiçado, redondo, plano, não revestido, com a gravação E2 de um lado e 2 do outro. Diâmetro de 10 mm. **Indicações terapêuticas** Hipercolesterolemia primária (HP): como adjuvante da dieta para o tratamento de HP como terapêutica de substituição em doentes adultos adequadamente controlados com as substâncias individuais administradas concomitantemente na mesma dose que na combinação de dose fixa, mas enquanto medicamentos separados. Prevenção de eventos cardiovasculares (ECV): na redução do risco de ECV como terapêutica de substituição em doentes com doença coronária (DC) e história de síndrome coronária aguda (SCA), que estão adequadamente controlados com as substâncias individuais administradas concomitantemente na mesma dose que na combinação de dose fixa, mas enquanto medicamentos separados. **Posologia e modo de administração** Posologia: Colroset é indicado para doentes adultos cuja hipercolesterolemia esteja adequadamente controlada com preparações de um único componente administradas separadamente com a mesma posologia que a combinação recomendada. O doente deverá estar a fazer uma dieta hipolipemiante apropriada e deverá continuar essa mesma dieta durante o tratamento. A dose diária recomendada é de 1 comprimido da dosagem indicada, com ou sem alimentos. Colroset não é adequado para terapêutica inicial. A iniciação do tratamento ou ajuste posológico, se necessário, deve ser apenas efetuada através da administração dos componentes em monoterapia e, após a determinação da posologia apropriada, é possível considerar a mudança para a combinação de dose fixa na dosagem apropriada. Colroset não é adequado para o tratamento de doentes que requeiram uma dose de 40 mg de rosuvastatina. Deve ser administrado ≥2 horas antes ou ≥4 horas após a administração de um sequestrante do ácido biliar. *População pediátrica:* A segurança e eficácia em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas, não podendo ser feita qualquer recomendação posológica. *Utilização em idosos:* Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg de rosuvastatina em doentes com idade >70 anos. A combinação não é adequada para terapêutica inicial. *Posologia em doentes com insuficiência renal*: Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. A dose inicial recomendada de rosuvastatina é de 5 mg em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina <60 ml/min). A combinação de dose fixa não é adequada para terapêutica inicial. Devem ser utilizadas preparações de um único componente para iniciar o tratamento ou para modificar a dose. A utilização de rosuvastatina em doentes com compromisso renal grave está contraindicada em todas as doses. *Posologia em doentes com compromisso hepático (CH)*: Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com CH moderado (pontuação 5 a 6 na escala de Child-Pugh). O tratamento com Colroset não é recomendado em doentes com disfunção hepática moderada (pontuação 7 a 9 na escala de Child-Pugh) ou grave (pontuação >9 na escala de Child-Pugh). Colroset está contraindicado em doentes com doença hepática ativa. *Raça:* Tem sido observado um aumento da exposição sistémica de rosuvastatina em indivíduos asiáticos. A dose inicial recomendada de rosuvastatina é de 5 mg para doentes de ascendência asiática. A combinação de dose fixa não é adequada para terapêutica inicial. *Polimorfismos genéticos (PG):* São conhecidos tipos específicos de PG que podem levar a aumento da exposição à rosuvastatina. Para os doentes que são conhecidos por terem esses tipos específicos de polimorfismos, recomenda-se uma dose diária inferior de Colroset. *Posologia em doentes com fatores predisponentes para miopatia:* A dose inicial recomendada é de 5 mg de rosuvastatina nestes doentes. A combinação de dose fixa não é adequada para terapêutica inicial. *Terapêutica concomitante:* A rosuvastatina é um substrato de várias proteínas transportadoras (p. ex., OATP1B1 e BCRP). O risco de miopatia (incluindo rabdomiólise) aumenta quando Colroset é administrado concomitantemente com determinados medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática da rosuvastatina devido a interações com essas proteínas transportadoras (p. ex., ciclosporina e certos inibidores da protease incluindo combinações de ritonavir com atazanavir, lopinavir e/ou tipranavir). Sempre que possível, devem ser considerados medicamentos alternativos e, se necessário, considerar temporariamente a interrupção da terapêutica com Colroset. Em situações em que a administração concomitante destes medicamentos com Colroset é inevitável, o benefício e o risco do tratamento concomitante e ajustes na dose de rosuvastatina devem ser cuidadosamente considerados. Modo de administração: Oral. Colroset deve ser tomado todos os dias à mesma hora, com ou sem alimentos. O comprimido deve ser engolido inteiro com um copo de água. **Contraindicações** Doentes com hipersensibilidade às substâncias ativas (rosuvastatina, ezetimiba) ou a qualquer um dos excipientes; doentes com doença hepática ativa incluindo elevações persistentes e inexplicáveis das transaminases séricas e qualquer elevação das transaminases séricas excedendo 3 vezes o limite superior da normalidade; durante a gravidez e amamentação e em mulheres com potencial para engravidar que não adotam medidas contracetivas apropriadas; doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min); doentes com miopatia; doentes tratados concomitantemente com ciclosporina. **Efeitos indesejáveis** Resumo do perfil de segurança: As reações adversas (RAs) observadas com rosuvastatina são geralmente de carácter ligeiro e transitório. Em ECs controlados, menos de 4% dos doentes tratados com rosuvastatina foram retirados dos estudos devido a RAs. Em ECs com a duração máxima de 112 semanas, a ezetimiba 10 mg 1xdia foi administrada em monoterapia em 2.396 doentes, ou com uma estatina em 11.308 doentes ou com fenofibrato em 185 doentes. As RAs foram geralmente ligeiras e transitórias. A incidência global dos efeitos secundários foi semelhante entre a ezetimiba e o placebo. Da mesma forma, a taxa de descontinuação devido a efeitos adversos foi comparável entre a ezetimiba e o placebo. De acordo com os dados disponíveis, 1.200 doentes em ECs tomaram concomitantemente rosuvastatina e ezetimiba. Conforme notificado na literatura publicada, os eventos adversos mais frequentes relacionados com o tratamento concomitante de rosuvastatina e ezetimiba em doentes com hipercolesterolemia são aumento das transaminases hepáticas, problemas gastrointestinais e dores musculares. Estes são efeitos indesejáveis conhecidos das substâncias ativas. No entanto, não é possível excluir uma interação farmacodinâmica, em termos de efeitos adversos, entre a rosuvastatina e a ezetimiba. Lista de RAs: A frequência de RAs é listada de acordo com o seguinte: Frequentes (≥1/100, <1/10); Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); Raros (≥1/10.000, <1/1.000); Muito raros (<1/10.000); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). *Doenças do sangue e do sistema linfático*: Raros: trombocitopenia[2]. *Doenças do sistema imunitário:* Raros: reações de hipersensibilidade incluindo angioedema[2]. *Doenças endócrinas:* Frequentes: diabetes mellitus[1, 2]. *Doenças do metabolismo e da nutrição:* Pouco frequentes: apetite diminuído[3]. *Perturbações do foro psiquiátrico:* Desconhecido: depressão[2,5]. *Doenças do sistema nervoso:* Frequentes: cefaleia[2,4], tonturas[2]. Pouco frequentes: parestesia[4]. Muito raros: polineuropatia[2], perda de memória[2]. Desconhecido: neuropatia periférica[2], alterações do sono (incluindo insónia e pesadelos)[2]. *Vasculopatias*: Pouco frequentes: afrontamentos[3]; hipertensão[3]. *Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:* Pouco frequentes: tosse[3]. Desconhecido: dispneia[2,5]. *Doenças gastrointestinais*: Frequentes: obstipação[2], náuseas[2], dor abdominal[2,3], diarreia[3]; flatulência[3]. Pouco frequentes: dispepsia[3]; afeção de refluxo gastroesofágico[3]; náuseas[3,] boca seca[4]; gastrite[4]. Raros: pancreatite[2]. *Afeções hepatobiliares:* Raros: transaminases hepáticas aumentadas[2]. Muito raros: icterícia[2], hepatite[2]. Desconhecido: colelitíase[5], colecistite[5]. *Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:* Pouco frequentes: prurido[2,4], erupção cutânea[2,4], urticária[2,4]. Desconhecido: síndrome de Stevens-Johnson[2], eritema multiforme[5]. *Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos*: Frequentes: mialgia[2,4]. Pouco frequentes: artralgia[3]; espasmos musculares[3]; dor cervical[3]; dorsalgia[4]; fraqueza muscular[4]; dores nas extremidades[4]. Raros: miopatia (incluindo miosite)[2], rabdomiólise[2], síndrome lúpus-like; rutura muscular. Desconhecido: miopatia necrosante imunomediada[2], afeções dos tendões, por vezes complicadas devido a rutura[2]. *Doenças renais e urinárias*: Muito raros: hematúria[2]. *Doenças dos órgãos genitais e da mama:* Muito raros: ginecomastia[2]. *Perturbações gerais e alterações no local de administração:* Frequentes: astenia[2],fadiga[3]. Pouco frequentes: dor torácica[3], dor[3], astenia[4]; edema periférico[4]. *Exames complementares de diagnóstico:* Frequentes: aumento de ALT e/ou AST[4]. Pouco frequentes: aumento da CPK no sangue[3]; aumento da gama glutamiltransferase[3]; teste anormal da função hepática[3]. [1]A frequência dependerá da presença ou ausência de fatores de risco (glicémia em jejum ≥5,6 mmol/L, IMC >30 kg/m^2, triglicéridos elevados, histórico de hipertensão) – para a rosuvastatina. [2]Perfil de RAs para a rosuvastatina com base em dados de ECs e numa extensa experiência pós-comercialização. [3]Ezetimiba em monoterapia. Foram observadas RAs em doentes tratados com ezetimiba (N=2.396) e com maior incidência do que com o placebo (N=1.159). [4]Ezetimiba administrada concomitantemente com uma estatina. Foram observadas RAs em doentes a tomar ezetimiba administrada concomitantemente com uma estatina (N=11.308) e com maior incidência do que na estatina

administrada em monoterapia (N=9.361). [5]RAs adicionais de ezetimiba, notificadas na experiência pós-comercialização. Como estas RAs foram identificadas a partir de notificações espontâneas, as frequências reais são desconhecidas e não podem ser calculadas. Os seguintes efeitos adversos foram notificados com algumas estatinas: Disfunção sexual. Casos raros de doença pulmonar intersticial, especialmente em terapêutica de longa duração. À semelhança de outros inibidores da redutase da HMG-CoA, a incidência de RAs ao fármaco tem tendência a depender da dose. Efeitos renais: Em doentes tratados com rosuvastatina, foi observada proteinúria, detetada por tiras de teste, sendo maioritariamente de origem tubular. Foi observada uma variação dos valores de proteinúria, desde ausência ou vestígios até um resultado ++ ou superior, em <1% dos doentes em determinada altura durante o tratamento com 10 e 20 mg, e em aproximadamente 3% dos doentes tratados com 40 mg. Com a dose de 20 mg, foi observada uma variação menor, desde ausência ou vestígios até um resultado +. Na maioria dos casos, a proteinúria diminui ou desaparece espontaneamente com a continuação da terapêutica. Até ao momento, a análise de dados provenientes de ECs e da experiência pós-comercialização não identificou uma associação causal entre a proteinúria e a doença renal aguda ou progressiva. A hematúria tem sido observada em doentes tratados com rosuvastatina e os dados de ECs demonstram que a ocorrência é baixa. Efeitos musculosqueléticos: Têm sido notificados efeitos musculosqueléticos, p. ex. mialgia, miopatia (incluindo miosite) e, raramente, rabdomiólise com ou sem insuficiência renal aguda, em doentes tratados com rosuvastatina em todas as doses, em particular, com doses >20 mg. Em doentes tratados com rosuvastatina, foi observado um aumento dos níveis de CK relacionados com a dose; na maioria dos casos, essa elevação foi ligeira, assintomática e transitória. Se os níveis de CK forem elevados (>5xLSN), o tratamento deve ser interrompido. Efeitos hepáticos: Tal como com os outros inibidores da redutase da HMG-CoA, um aumento das transaminases, relacionado com a dose, foi observado num pequeno número de doentes a tomar rosuvastatina; a maioria dos casos foram ligeiros, assintomáticos e transitórios. A taxa de notificação de rabdomiólise, eventos renais graves e eventos hepáticos graves (consistindo principalmente no aumento das transaminases hepáticas) é superior com a dose de 40 mg de rosuvastatina. Valores laboratoriais: Em ECs controlados em monoterapia, a incidência de aumentos clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST ≥3X LSN, consecutivos) foi semelhante entre a ezetimiba (0,5%) e o placebo (0,3%). Em ensaios de administração concomitante, a incidência foi de 1,3% para doentes tratados com ezetimiba administrada concomitante com uma estatina e de 0,4% para doentes tratados com uma estatina em monoterapia. Estes aumentos foram geralmente assintomáticos, não associados a colestase e retomaram os valores basais após interrupção da terapêutica ou com a continuação do tratamento. Em ECs, foi reportado CPK >10 X LSN para 4 de 1.674 (0,2%) doentes que receberam ezetimiba em monoterapia *versus* 1 de 786 (0,1%) doentes que receberam placebo, e para 1 de 917 (0,1%) doentes medicados concomitantemente com ezetimiba e uma estatina *versus* 4 de 929 (0,4%) doentes que receberam estatina em monoterapia. Não houve excesso de miopatia ou rabdomiólise associadas à ezetimiba em comparação com o braço de controlo relevante (placebo ou estatina em monoterapia). População pediátrica: A segurança e eficácia de Colroset em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. *Rosuvastatina:* As elevações da creatina quinase >10xLSN e os sintomas musculares após exercício ou aumento da atividade física foram observados mais frequentemente em ECs de 52 semanas em crianças e adolescentes em comparação com os adultos. Noutros aspetos, o perfil de segurança de rosuvastatina foi semelhante em crianças e adolescentes em comparação com adultos. *Ezetimiba:* Doentes pediátricos (6 a 17 anos de idade). Num estudo que envolveu doentes pediátricos (6 a 10 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar ou não familiar heterozigótica (n=138), foram observadas elevações de ALT e/ou AST (≥3X LSN, consecutivos) em 1,1% dos doentes (1 doentes) tratados com ezetimiba em comparação com 0% no grupo de placebo. Não ocorreram elevações da CPK (≥10X LSN). Não foram notificados casos de miopatia. Num estudo separado que envolveu doentes adolescentes (10 a 17 anos de idade), com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (n=248), foram observadas elevações de ALT e/ou AST (≥3X LSN, consecutivos) em 3% dos doentes (4 doentes) tratados com ezetimiba/sinvastatina em comparação com 2% (2 doentes) no grupo de sinvastatina em monoterapia; estes valores foram de 2% (2 doentes) e de 0%, respetivamente, para a elevação da CPK (≥10X LSN). Não foram notificados casos de miopatia. Estes ensaios não foram adequados para comparação de RAs medicamentosas raras. Notificação de suspeitas de RAs: A notificação de suspeitas de RAs após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de RAs através de: INFARMED, I.P. Direção de gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53 Tel: +351 21 798 73 73, Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita) Fax: + 351 21 798 73 97 Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt **8. Titular da autorização de introdução no mercado** Laboratório MEDINFAR – Produtos Farmacêuticos, SA Rua Henrique de Paiva Couceiro, nº 29, Venda Nova, 2700-451 Amadora, Portugal. **Medicamento sujeito a receita médica. Comparticipado de acordo com o escalão C (37%). Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado.** 06/2021.