

**INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM NOME DO MEDICAMENTO** ROZOR 10 mg/10 mg comprimidos revestidos por película TWICOR 10 mg + 10 mg e 20 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** ROZOR 10 mg/10 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de rosuvastatina (sob a forma de cálcio) e 10 mg de ezetimiba. TWICOR 10 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de rosuvastatina (sob a forma de cálcio) e 10 mg de ezetimiba. TWICOR 20 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de rosuvastatina (sob a forma de cálcio) e 10 mg de ezetimiba. **FORMA FARMACÊUTICA** ROZOR 10 mg/10 mg comprimidos revestidos por película: Comprimido revestido por película, cor de rosa, redondo, com um diâmetro de 10,0 mm com a gravação "AL" de um lado. TWICOR 10 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película: Comprimido revestido por película, cor de rosa, redondo, com um diâmetro de 10,1 mm com a gravação "AL" de um lado. TWICOR 20 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película: Comprimido revestido por película, cor de rosa, redondo, com um diâmetro de 10,7 mm, liso de ambos os lados. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS** ROZOR e TWICOR estão indicados como adjuvantes da dieta para o tratamento de hipercolesterolemia primária, 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. ROZOR e TWICOR estão indicado como terapêutica de substituição em doentes adultos 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 fixa, mas enquanto medicamentos separados. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** *Posologia:* O doente deverá estar a fazer uma dieta hipolipemiante adequada que deve ser continuada durante o tratamento com ROZOR e TWICOR. TWICOR pode ser administrado no intervalo de doses de 10 + 10 mg a 20 + 10 mg. A dose recomendada é de um comprimido revestido por película da dosagem prescrita por dia, com ou sem alimentos. ROZOR e TWICOR não são adequados para terapêutica inicial. O início do tratamento deve ser apenas efetuado através da administração dos componentes em monoterapia e, após a determinação da posologia apropriada, é possível a mudança para a combinação de dose fixa na dosagem apropriada. O tratamento deve ser individualizado de acordo com os níveis lipídicos pretendidos, o objetivo terapêutico recomendado e a resposta do doente. O ajuste posológico pode ser realizado após 4 semanas, quando necessário. ROZOR e TWICOR 10 mg + 10 mg não é adequado para o tratamento de doentes que requeiram uma dose de 20 mg de rosuvastatina. ROZOR e TWICOR deve ser tomado  $\geq 2$  horas antes ou  $\geq 4$  horas após a administração de um sequestrante do ácido biliar. *População pediátrica:* A segurança e eficácia de ROZOR e TWICOR em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. *Utilização em idosos:* Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg de rosuvastatina em doentes com idade  $>70$  anos. A combinação de dose fixa não é adequada para terapêutica inicial. O início do tratamento deve ser apenas efetuado através da administração dos componentes em monoterapia e, após a determinação da posologia apropriada, é possível a mudança para a combinação de dose fixa na dosagem apropriada. *Posologia em doentes com insuficiência renal:* Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro. A dose inicial recomendada é de 5 mg de rosuvastatina em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina  $<60$  ml/min). A combinação de dose fixa não é adequada para terapêutica inicial. O início do tratamento deve ser apenas efetuado através da administração dos componentes em monoterapia e, após a determinação da posologia apropriada, é possível a mudança para a combinação de dose fixa na dosagem apropriada. A utilização de rosuvastatina em doentes com compromisso renal grave está contraindicada em todas as doses. *Posologia em doentes com compromisso hepático:* Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática ligeira (pontuação 5 a 6 na escala de Child-Pugh). O tratamento com ROZOR e TWICOR 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). ROZOR e TWICOR estão contraindicados em doentes com doença hepática ativa. *Raça:* Tem sido observado aumento da exposição sistémica de rosuvastatina em indivíduos Asiáticos. A dose inicial recomendada é de 5 mg de rosuvastatina para doentes de ascendência Asiática. A combinação de dose fixa não é adequada para terapêutica inicial. O início do tratamento deve ser apenas efetuado através da administração dos componentes em monoterapia e, após a determinação da posologia apropriada, é possível a mudança para a combinação de dose fixa na dosagem apropriada. *Polimorfismos genéticos:* São conhecidos tipos específicos de polimorfismos genéticos que podem levar a aumento da exposição à rosuvastatina. Para os doentes em que são conhecidos tais tipos específicos de polimorfismos, recomenda-se uma dose diária inferior. *Posologia em doentes com fatores predisponentes para miopatia:* A dose inicial recomendada é de 5 mg de rosuvastatina em doentes com fatores predisponentes para miopatia. A combinação de dose fixa não é adequada para terapêutica inicial. O início do tratamento deve ser apenas efetuado através da administração dos componentes em monoterapia e, após a determinação da posologia apropriada, é possível a mudança para a combinação de

dose fixa na dosagem apropriada. *Terapêutica concomitante:* A rosuvastatina é um substrato de várias proteínas transportadoras (p. ex., OATP1B1 e BCRP). O risco de miopatia (incluindo rabdomiólise) aumenta quando ROZOR ou TWICOR 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 ROZOR ou TWICOR. Em situações em que a administração concomitante destes medicamentos com ROZOR ou TWICOR é inevitável, o benefício e o risco do tratamento concomitante e ajustes na dose de rosuvastatina devem ser cuidadosamente considerados. *Modo de administração:* Via oral. ROZOR e TWICOR devem ser tomado todos os dias, uma vez por dia, e à mesma hora, com ou sem alimentos. O comprimido revestido por película deve ser engolido inteiro com um copo de água. **CONTRAINDICAÇÕES** ROZOR e TWICOR estão contraindicados em doentes com hipersensibilidade às substâncias ativas (rosuvastatina, ezetimiba) ou a qualquer um dos excipientes; em 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 do normal (LSN); durante a gravidez, a amamentação e em mulheres em idade fértil que não adotam medidas contraceptivas apropriadas; em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min); em doentes com miopatia; em doentes tratados concomitantemente com ciclosporina. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** Resumo do perfil de segurança: As reações adversas observadas com rosuvastatina são geralmente de carácter ligeiro e transitório. Em ensaios clínicos controlados, menos de 4% dos doentes tratados com rosuvastatina foram retirados dos estudos devido a reações adversas. Em estudos clínicos, com a duração até 112 semanas, foram administrados 10 mg de ezetimiba, uma vez por dia, em monoterapia em 2.396 doentes, ou com uma estatina em 11.308 doentes ou com fenofibrato em 185 doentes. As reações adversas foram geralmente ligeiras e transitórias. A incidência global dos efeitos secundários foi semelhante entre a ezetimiba e o placebo. Da mesma forma, a taxa de descontinuação devido a efeitos adversos foi comparável entre a ezetimiba e o placebo. De acordo com os dados disponíveis, 1.200 doentes em estudos clínicos tomaram concomitantemente rosuvastatina e ezetimiba. Conforme notificado na literatura publicada, os acontecimentos 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. Reações adversas: Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): diabetes mellitus<sup>1,2</sup>, cefaleia<sup>2,4</sup>, tontura<sup>2</sup>, obstipação<sup>2</sup>, náuseas<sup>2</sup>, dor abdominal<sup>2,3</sup>, diarreia<sup>3</sup>, flatulência<sup>3</sup>, mialgia<sup>2,4</sup>, astenia<sup>2</sup>, fadiga<sup>3</sup>, aumento de ALT e/ou AST<sup>4</sup>; Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): apetite diminuído<sup>3</sup>, parestesia<sup>4</sup>, afrontamentos<sup>3</sup>; hipertensão<sup>3</sup>, tosse<sup>3</sup>, dispepsia<sup>3</sup>, doença de refluxo gastroesofágico<sup>3</sup>, náuseas<sup>3</sup>, boca seca<sup>4</sup>, gastrite, prurido<sup>2,4</sup>, erupção cutânea<sup>2,4</sup>, urticária<sup>2,4</sup>, artralgia<sup>3</sup>, espasmos musculares<sup>3</sup>, dor cervical<sup>3</sup>, dorsalgia<sup>4</sup>, fraqueza muscular<sup>4</sup>, dores nas extremidades<sup>4</sup>, dor torácica<sup>3</sup>, dor<sup>3</sup>, astenia<sup>4</sup>; edema periférico<sup>4</sup>, aumento de ALT e/ou AST<sup>3</sup>, aumento da CPK no sangue<sup>3</sup>, aumento da gama-glutamyltransferase<sup>3</sup>, teste anormal da função hepática<sup>3</sup>; Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): trombocitopenia<sup>2</sup>, reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema<sup>2</sup>, pancreatite<sup>2</sup>, transaminases hepáticas aumentadas<sup>2</sup>, miopatia (incluindo miosite)<sup>2</sup>, rabdomiólise<sup>2</sup>, síndrome semelhante ao lúpus, rutura muscular; Muito raros ( $< 1/10.000$ ): polineuropatia<sup>2</sup>, perda de memória<sup>2</sup>, icterícia<sup>2</sup>, hepatite<sup>2</sup>, artralgia<sup>2</sup>, hematúria<sup>2</sup>, ginecomastia<sup>2</sup>; Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): trombocitopenia<sup>5</sup>, hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária, anafilaxia e angioedema)<sup>5</sup>, depressão<sup>2,5</sup>, neuropatia periférica<sup>2</sup>, alterações do sono (incluindo insónia e pesadelos)<sup>2</sup>, tonturas<sup>5</sup>, parestesia<sup>5</sup>, miastenia grave<sup>2</sup>, Miastenia ocular<sup>2</sup>, tosse<sup>2</sup>, dispneia<sup>2,5</sup>, diarreia<sup>2</sup>, pancreatite<sup>5</sup>, obstipação<sup>5</sup>, hepatite<sup>5</sup>, colelitíase<sup>5</sup>, colecistite<sup>5</sup>, síndrome de Stevens-Johnson<sup>2</sup>, eritema multiforme<sup>5</sup>, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), miopatia necrosante imunomediada<sup>2</sup>, afeções dos tendões, por vezes complicadas devido a rutura<sup>2</sup>, artralgia<sup>5</sup>, mialgia<sup>5</sup>; miopatia/rabdomiólise<sup>5</sup>, edema<sup>2</sup>, astenia<sup>5</sup>. <sup>1</sup>A frequência irá depender da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum  $\geq 5,6$  mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, história de hipertensão) – para a rosuvastatina. <sup>2</sup>Perfil de reações adversas para a rosuvastatina com base em dados de estudos clínicos e numa extensa experiência pós-comercialização. <sup>3</sup>Ezetimiba em monoterapia. Foram observadas reações adversas em doentes tratados com ezetimiba (N=2.396) e com maior incidência do que com o placebo (N=1.159). <sup>4</sup>Ezetimiba administrada concomitantemente com uma estatina. Foram observadas reações adversas 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). <sup>5</sup>Reações adversas adicionais de ezetimiba, notificadas na experiência pós-comercialização. Como estas reações adversas foram identificadas a partir de notificações espontâneas, as frequências reais são desconhecidas e não

podem ser calculadas. Tal como com outros inibidores da redutase da HMG-CoA, a incidência de reações adversas medicamentosas tem tendência a depender da dose. Efeitos renais: Em doentes tratados com rosuvastatina, foi observada proteinúria, detetada por tiras de teste, sendo maioritariamente de origem tubular. Foi observada uma variação dos valores de proteinúria, desde ausência ou vestígios até um resultado ++ ou superior, em < 1% dos doentes em determinada altura durante o tratamento com 10 mg e 20 mg, e em, aproximadamente, 3% dos doentes tratados com 40 mg. Com a dose de 20 mg, foi observado um aumento menor, desde ausência ou vestígios até um resultado +. Na maioria dos casos, a proteinúria diminui ou desaparece espontaneamente com a continuação da terapêutica. Até ao momento, a análise de dados provenientes de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização não identificou uma associação causal entre a proteinúria e a doença renal aguda ou progressiva. A hematúria tem sido observada em doentes tratados com rosuvastatina e os dados de ensaios clínicos demonstram que a ocorrência é baixa. Efeitos musculoesqueléticos: Têm sido notificados efeitos no músculo esquelético, 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 relacionado com a dose; a maioria dos casos foram ligeiros, assintomáticos e transitórios. Se os níveis de CK forem elevados (> 5xLSN), o tratamento deve ser interrompido. Efeitos hepáticos: Tal como com 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. *Foram notificados, com algumas estatinas, os seguintes acontecimentos adversos*: Disfunção sexual; Casos excepcionais de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de longa duração. A taxa de notificação de rabdomiólise, acontecimentos renais graves e acontecimentos hepáticos graves (consistindo principalmente no aumento das transaminases hepáticas) é superior com a dose de 40 mg de rosuvastatina. Valores laboratoriais: Em ensaios clínicos controlados em monoterapia, a incidência de aumentos clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST  $\geq 3X$  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 ensaios clínicos, foi notificada CPK > 10X 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 uma estatina em monoterapia. Não houve excesso de miopatia ou rabdomiólise associado à ezetimiba em comparação com o braço de controlo relevante (placebo ou estatina em monoterapia). População pediátrica: A segurança e eficácia de ROZOR e TWICOR em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Rosuvastatina: As elevações da creatinaquinase > 10x LSN e os sintomas musculares após exercício ou aumento da atividade física foram observados mais frequentemente em ensaios clínicos de 52 semanas em crianças e adolescentes em comparação com os adultos. Noutros aspetos, o perfil de segurança de rosuvastatina foi semelhante em crianças e adolescentes em comparação com adultos. Ezetimiba: 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 ( $\geq 3X$  LSN, consecutivos) em 1,1% (1 doente) dos doentes tratados com ezetimiba em comparação com 0% no grupo do placebo. Não ocorreram elevações da CPK ( $\geq 10X$  LSN). Não foram notificados casos de miopatia. Num estudo separado, envolvendo doentes adolescentes (10 a 17 anos de idade), com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (n=248), foram observadas elevações de ALT e/ou AST ( $\geq 3X$  LSN, consecutivos) em 3% (4 doentes) dos 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 ( $\geq 10X$  LSN). Não foram notificados casos de miopatia. Estes ensaios não foram adequados para comparação de reações adversas medicamentosas raras. **Para informação completa por favor consultar RCM.** Rev: 06/2025. Medicamento Sujeito a Receita Médica. Medicamento participado (regime geral: 37%). Para mais informações deverá contactar o titular da Autorização de Introdução no Mercado. Titular de AIM: Viatris Healthcare, Lda. E-mail da farmacovigilância: pv.portugal@viatris.com