



ISSN 2596-2744

*Ciência &
Experiência*[®]

Ano 4 • Número 10 • Fev./2021

**Benefícios da associação
rosuvastatina + ezetimiba
nos pacientes com
diabetes mellitus tipo 2**

Dr. Alexander Koglin Benchimol
CRM-RJ: 52-66031-0

Acesse o QR Code com
seu *smartphone* e assista
ao vídeo deste artigo



Benefícios da associação rosuvastatina + ezetimiba nos pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2

Dr. Alexander Koglin Benchimol

CRM-RJ: 52-66031-0

Médico Pesquisador do Departamento de Endocrinologia
da Escola Médica de Pós-Graduação da Pontifícia Universidade
Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ) – Instituto Estadual
de Diabetes e Endocrinologia – RJ

Introdução

O *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) é considerado um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (CV) e frequentemente está associado a outros fatores, como obesidade, resistência insulínica, doença hepática gordurosa não alcoólica e hipertensão arterial sistêmica.¹ A dislipidemia também está comumente presente nos indivíduos com DM2, aumentando ainda mais o risco CV. O DM2 promove maior produção e secreção de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (TG) no intestino e no fígado (efeito mediado pelas incretinas e os ácidos biliares), além de alterações na atividade da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP, do inglês *cholesterol ester transfer protein*, responsável pela transferência de lipídeos entre as lipoproteínas circulantes) e da lipoproteína lipase. Todas essas modificações levam à redução das lipoproteínas de alta densidade colesterol (HDL-c, do inglês *high density lipoprotein cholesterol*), juntamente com o aumento dos TG, sendo o padrão de dislipidemia mais prevalente em diabéticos.¹ A chamada dislipidemia aterogênica inclui ainda o predomínio de partículas pequenas e densas de lipoproteínas de baixa densidade colesterol (LDL-c, do inglês *low density lipoprotein cholesterol*), mais propensas à oxidação e ao acúmulo na parede dos vasos sanguíneos, e aumento de ácidos graxos livres, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL, do inglês *very low-density lipoprotein*) e apolipoproteína B (apo B), predispondo ao surgimento e progressão da aterosclerose.²

Tratamento da dislipidemia no diabetes mellitus

No tocante ao risco CV, é fundamental a estratificação adequada para o estabelecimento das metas terapêuticas. Entre as recomendações existentes, pode-se destacar a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia³ e a Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças CV em pacientes com DM: Posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).⁴ A estratificação ocorre em quatro etapas: **1)** definição da presença de doença aterosclerótica significativa (coronária, cerebrovascular e vascular periférica), com ou sem eventos clínicos ou obstrução $\geq 50\%$ em qualquer território arterial; em caso negativo: **2)** portador de DM tipo 1 ou tipo 2;

em caso negativo: **3)** portador de aterosclerose na forma subclínica documentada por ultrassonografia de carótidas, índice tornozelo-braquial, escore de cálcio coronário, aterosclerose em angiotomografia, aneurisma de aorta abdominal, taxa de filtração glomerular < 60 mL/min ou LDL-c ≥ 190 mg/dL; em caso negativo: **4)** preenchimento de outros fatores de risco (sexo, idade, pressão arterial sistólica, hipertensão arterial tratada, tabagismo, uso de estatina, níveis de colesterol total e de HDL-c). Na presença de doença aterosclerótica significativa (etapa 1), o paciente já é classificado como de muito alto risco, independentemente do diagnóstico de DM. Caso o paciente apresente DM e algum dos estratificadores de risco das etapas 3 e 4, é considerado de alto risco CV. Caso tenha DM sem nenhum dos estratificadores de risco, é considerado de risco intermediário. De acordo com o risco estabelecido, as metas de tratamento da dislipidemia são então estabelecidas (Tabela 1).^{3,4}

Tabela 1. Metas terapêuticas em função do risco definido pela aplicação do escore

| Nível de risco | Redução (%) | Meta primária: LDL-c (mg/dL) | Meta secundária: colesterol não HDL (mg/dL) |
|----------------|-------------|------------------------------|---------------------------------------------|
| Muito alto | > 50 | LDL-c < 50 | Colesterol não HDL < 80 |
| Alto | > 50 | LDL-c < 70 | Colesterol não HDL < 100 |
| Intermediário | 30-50 | LDL-c < 100 | Colesterol não HDL < 130 |
| Baixo | 30-50 | LDL-c < 100 | Colesterol não HDL < 130 |

Fonte: Adaptado de Bertoluci *et al.*, 2017.

As estatinas são os medicamentos de escolha para o tratamento da dislipidemia, tendo como mecanismo de ação a inibição da enzima hidroximetilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), inibindo a biossíntese hepática de colesterol, com o consequente aumento da expressão dos receptores de LDL e a retirada das partículas de LDL circulantes. Dessa forma, as estatinas causam redução acentuada nos níveis plasmáticos de LDL, em torno de 30% a 60%.²

Estudos já demonstraram que as estatinas exercem efeitos anti-inflamatórios em diversos tecidos, incluindo o adiposo,^{5,6} com redução correspondente dos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios (incluindo proteína C-reativa ultrasensível [PCR-US]) e de eventos CV, tanto na prevenção primária quanto secundária.⁷

Uma importante meta-análise⁸ de 14 estudos randomizados, que incluiu mais de 90 mil pacientes de alto risco e que investigou o

uso de estatinas na prevenção primária e secundária de doença CV, demonstrou que essa classe é eficaz na redução do risco de eventos CV (infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE), revascularização coronária ou morte por coronariopatia). Essa diminuição foi da ordem de 21% para cada 39 mg/dL de queda dos níveis de LDL.⁸ Outra meta-análise incluiu 14 ensaios clínicos randomizados com estatinas e analisou mais de 18 mil indivíduos com DM tratados por uma média de 4,3 anos. Os resultados corroboraram que cada diminuição de 39 mg/dL de LDL nos pacientes com DM reduziu em 9% a mortalidade por qualquer causa e em 21% a morte por doença CV, IAM, revascularização coronária e AVE.⁹ Uma recente publicação ressaltou a importância e eficácia das estatinas nos pacientes com DM.¹⁰

Rosuvastatina

A rosuvastatina, disponível para uso há mais de 10 anos, é a estatina mais eficaz para melhora do perfil lipídico e para atingir metas de LDL-c em diversas populações.¹¹ A rosuvastatina pode ser usada na dose de

5 mg/dia a 40 mg/dia, sendo a estatina mais potente para redução do LDL-c (35% a 60%), permitindo que mais pacientes atinjam as metas terapêuticas. Além disso, é segura e tem perfil de efeitos colaterais semelhante ao das demais estatinas.³

A rosuvastatina tem sido extensamente estudada em vários ensaios clínicos que fizeram parte do programa GALAXY.¹² Esses ensaios clínicos confirmaram categoricamente a capacidade da rosuvastatina para reduzir o risco de eventos CV e retardar a progressão da aterosclerose. O estudo JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) é um marco no uso de estatinas para tratamento da dislipidemia aterogênica. Comparado ao placebo, o grupo rosuvastatina reduziu de maneira significativa os eventos CV maiores (IAM não fatal, AVE não fatal, hospitalização por angina instável, revascularização arterial ou morte CV), conforme demonstrado na figura 1A. Além disso, os pacientes em uso de rosuvastatina apresentaram diminuição de 20% na mortalidade por todas as causas (Figura 1B).⁸

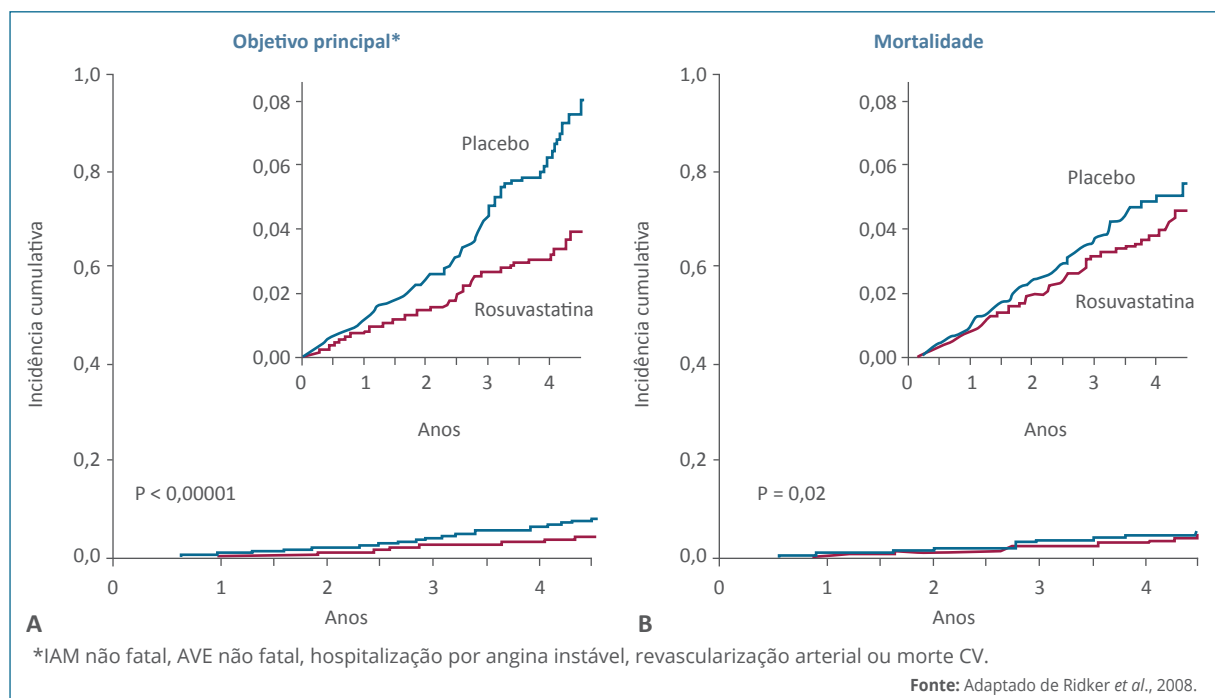


Figura 1. Incidência cumulativa de eventos CV maiores (A) e de morte por todas as causas (B)

“As estatinas continuam como base da terapêutica, e sua associação com ezetimiba pode potencializar a redução do LDL-c.”

Ezetimiba

A ezetimiba reduz o LDL-c em aproximadamente 20%, ao inibir a absorção intestinal de colesterol. Os benefícios da ezetimiba na prevenção CV foram demonstrados no estudo IMPROVE-IT¹³ (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), que incluiu 18.144 pacientes com síndrome coronária aguda, dos quais 4.933 (27,2%) apresentavam DM. A redução do LDL-c sérico de 69,6 mg/dL para 54,14 mg/dL

pela associação de ezetimiba à dose máxima de sinvastatina ao longo de 7 anos promoveu diminuição em torno de 7% nos eventos CV maiores.¹⁴ A análise do subgrupo dos pacientes com DM demonstrou benefício ainda maior, com redução de 14% nos eventos CV maiores *versus* redução não significativa de 2% nos indivíduos sem DM.¹³ Esses dados sugerem um efeito benéfico adicional da ezetimiba no DM, possivelmente pela maior absorção intestinal de colesterol nos diabéticos (Figura 2).

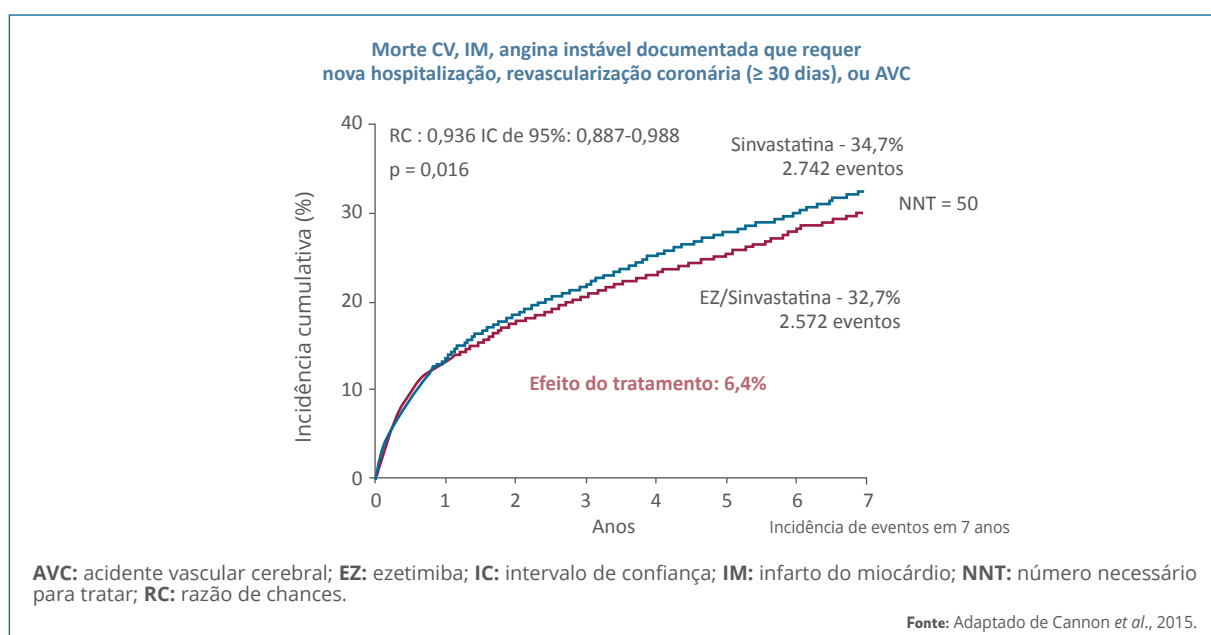


Figura 2. Benefícios da associação de ezetimiba quanto aos desfechos CV no estudo IMPROVE-IT

Rosuvastatina + ezetimiba

Apesar de as estatinas serem extremamente eficazes no tratamento das dislipidemias, apenas um quinto dos usuários atinge as metas atuais, problema ainda mais frequente naqueles de maior risco CV, cujas metas de LDL e de colesterol não HDL são ainda mais baixas. O uso de estatinas mais potentes,

como a rosuvastatina, e a associação com ezetimiba permitem maiores reduções dos lipídeos, com mais pacientes alcançando as metas e, conseqüentemente, reduzindo o risco CV.¹⁵ Além disso, podemos destacar que a associação com ezetimiba possibilita o uso de doses menores de estatinas, reduzindo o risco de efeitos adversos como miopatia e mialgia.¹⁵

Diversos estudos demonstraram claramente que a combinação rosuvastatina + ezetimiba é significativamente mais eficaz que rosuvastatina isoladamente na redução dos níveis de LDL e de TG.¹⁵ Entre eles, podemos destacar três ensaios clínicos. O estudo EXPLORER (*Examination of Potential Lipid-modifying Effects of Rosuvastatin in Combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin*

Alone) comparou a eficácia e segurança da rosuvastatina sozinha ou em combinação com ezetimiba em pacientes de alto risco CV. A combinação rosuvastatina + ezetimiba levou a maiores reduções de LDL-c, colesterol não HDL, colesterol total e de TG, além de aumento semelhante do HDL-c (Figura 3), possibilitando que mais pacientes atingissem as metas de tratamento.¹⁶

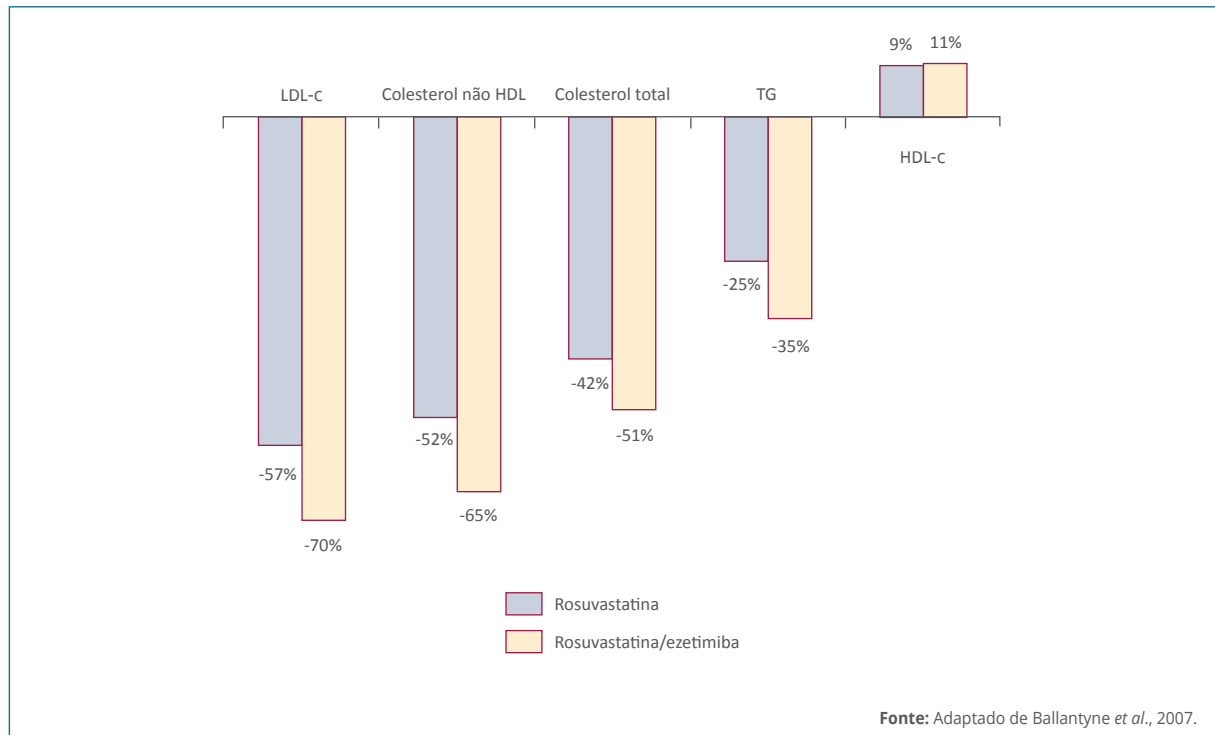


Figura 3. Efeitos sobre o perfil lipídico da associação rosuvastatina + ezetimiba em comparação com rosuvastatina isolada (estudo EXPLORER)

Já o estudo I-ROSETTE (*Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia*) comparou diferentes tratamentos para dislipidemia (rosuvastatina/ezetimiba 5/10 mg, 10/10 mg, 20/10 mg, e rosuvastatina 5, 10, 20 mg). A diminuição do LDL-c foi de 57% em todo o grupo rosuvastatina + ezetimiba em comparação a 44,4% em todo o grupo rosuvastatina isolada. Além disso, houve também maior redução dos níveis de colesterol total, TG, colesterol não HDL e apo B no grupo rosuvastatina + ezetimiba.¹⁷

Por fim, outro ensaio clínico avaliou pacientes com DM2 quanto à comparação entre

rosuvastatina monoterapia (20 mg) e combinação rosuvastatina + ezetimiba (5/10 mg). Ambos os grupos alcançaram reduções semelhantes de LDL, colesterol não HDL e apo B, indicando que a adição de ezetimiba permitiria a redução da dose de rosuvastatina para a dose basal com resultados equivalentes. Cabe ressaltar também que houve diminuição de TG e ácidos graxos livres no grupo rosuvastatina + ezetimiba, os quais são considerados fatores de risco para resistência insulínica, aterosclerose e mortalidade CV e global.¹⁸

Conclusão

A dislipidemia aterogênica é muito prevalente no DM2 e participa intensamente no aumento do risco CV dessa população. Assim, o tratamento intensivo das dislipidemias é essencial para a redução da morbimortalidade. As estatinas continuam como base da terapêutica, e sua associação com ezetimiba pode potencializar a redução do LDL-c. A combinação rosuvastatina + ezetimiba é segura e eficaz, permitindo significativa melhora do perfil lipídico, obtenção das metas estabelecidas e potencial de prevenção de eventos CV e da mortalidade.^{1,3}

Referências bibliográficas

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S11-63.
2. Raal FJ. Pathogenesis and management of the dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7(2):83-8.
3. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
4. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:53.
5. Devaraj S, Chan E, Jialal I. Direct demonstration of an anti-inflammatory effect of simvastatin in subjects with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4489-96.
6. Abe M, Matsuda M, Kobayashi H, et al. Effects of statins on adipose tissue inflammation: their inhibitory effect on MyD88-independent IRF3/IFN-beta pathway in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(5):871-7.
7. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25.
10. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Mancini GBJ, Hegele RA, et al. Dyslipidemia. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S178-85.
11. Bullano MF, Wertz DA, Yang GW, et al. Effect of rosuvastatin compared with other statins on lipid levels and National Cholesterol Education Program goal attainment for low-density lipoprotein cholesterol in a usual care setting. *Pharmacotherapy*. 2006;26(4):469-78.
12. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007;5(2):177-93.
13. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al.; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137(15):1571-82.
14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
15. Strilchuk L, Tocci G, Fogacci F, et al. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(5):531-9.
16. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. for the 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;99:673-80.
17. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator clinical trial to compare the efficacy and safety of combination therapy with ezetimibe and rosuvastatin versus rosuvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong rosuvastatin & ezetimibe for hypercholesterolemia) randomized controlled trial. *Clin Ther*. 2018;40(2):226-41.e4.
18. Hwang YC, Jun JE, Jeong IK, et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin monotherapy 20 mg with rosuvastatin 5 mg and Ezetimibe 10 mg combination therapy on lipid parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2019;43(5):582-9.



© 2021. Todos os direitos reservados. OS 23694

É proibida a reprodução total ou parcial sem a autorização por escrito dos editores.

Rua Décio Pacheco da Silveira, 78
Chácara Santo Antônio | São Paulo | SP
CEP 04719-080 | 55 11 97048.0904

e-mail: partners@partnerspublishers.com.br

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade do autor e não refletem, necessariamente, a opinião da editora.

Tiragem: 4.000 exemplares
Design editorial: Meire Vaccari
Revisão ortográfica: Lillian Garrafa

Combina com o melhor da vida.¹⁻⁴



Até **63%**
de redução
do LDL-C.⁵

A combinação inovadora de rosuvastatina e ezetimiba em uma **única cápsula**.^{6,7}

➤ Maior adesão ao tratamento.^{8,9}
➤ Boa tolerabilidade no combate ao colesterol elevado em adultos.^{1,10,11}

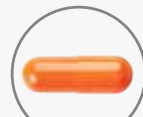
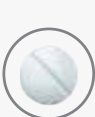
Plenance EZE[®] – rosuvastatina cálcica + ezetimiba

Cápsulas (5 mg + 10 mg), (10 mg + 10 mg) ou (20 mg + 10 mg) com 30, 60 ou 90 cápsulas. VIA ORAL. USO ADULTO. Indicações: 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, 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. **Contraindicações:** em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente deste medicamento; grávidas e lactantes e em mulheres com potencial para engravidar, a menos que estejam adotando precauções contraceptivas adequadas; com doença hepática ativa, incluindo elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas e qualquer elevação das transaminases séricas que exceda 3 vezes o limite superior do normal (LSN), com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²). **Advertências e precauções:** inibidores da HMG-CoA redutase devem ser utilizados com cautela em pacientes que utilizam quantidades excessivas de álcool ou com histórico de doença hepática. A coadministração de ezetimiba com estatina pode levar a elevações consecutivas das transaminases (> 3 vezes o LSN). Recomenda-se que as enzimas hepáticas sejam avaliadas antes e por 12 semanas após o início da terapia e no caso de qualquer elevação da dose, e depois periodicamente. Na experiência pós-comercialização com ezetimiba, foram relatados casos de miopatia e de rabdomiólise, independentemente de causalidade. Foi observado aumento da incidência de miosite e miopatia em pacientes que estavam recebendo inibidores da HMG-CoA redutase em conjunto com ciclosporina, derivados do ácido fólico (genfibrozila e fenofibrato), niacina, antifúngicos do grupo azol e antibióticos macrolídeos. Plenance EZE[®] deve ser prescrito com cautela para pacientes com fatores de risco para miopatia, como insuficiência renal, idade avançada e hipotireoidismo, ou em situações em que pode ocorrer aumento de seus níveis plasmáticos. Plenance EZE[®] deve ser suspenso temporariamente em pacientes com uma condição aguda grave sugestiva de miopatia ou que predisponha ao desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rabdomiólise. Pacientes que desenvolveram miopatia induzida por outras estatinas ou ezetimiba não devem receber Plenance EZE[®]. Pacientes tratados com Plenance EZE[®] podem experimentar aumento dos níveis séricos de HbA1c e da glicemia, que em alguns casos, podem alcançar o limiar de diagnóstico de diabetes, principalmente em pacientes de alto risco para desenvolver diabetes *melittus*. Inibidores da HMG-CoA redutase tem sua exposição aumentada em pacientes asiáticos quando comparados com caucasianos. Plenance EZE[®] contém lactose e, portanto, deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância a lactose. Plenance EZE[®] pode provocar aumento dos níveis séricos de CK, bem como de ALT/TGP e AST/TGO além de elevação da glicemia e da HbA1c. Na urina pode apresentar proteinúria no teste de fita que, na maioria dos casos, diminui ou desaparece espontaneamente com a continuação do tratamento e não é um indicativo de doença renal aguda ou progressiva. Em terapia com ácido fusídico existe risco de lesão muscular e de rabdomiólise. Se Plenance EZE[®] for acrescentado à terapia com varfarina ou outro anticoagulante cumarínico, a Razão Normalizada Internacional deve ser adequadamente monitorada. A coadministração de Plenance EZE[®] e fibratos não é recomendada. Plenance EZE[®] associado a fenofibratos (genfibrozila, fenofibrato e outros ácidos fibricos) pode aumentar o risco de miopatia. Deve-se ter cautela ao prescrever Plenance EZE[®] para pacientes que estejam utilizando ciclosporina. **Gravidez e lactação – Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. Interações com medicamentos, alimentos e álcool –** Efeito de medicamentos coadministrados na ASC da rosuvastatina: a rosuvastatina é um substrato para determinadas proteínas transportadoras, incluindo o transportador hepático de captação OATP1B1 e o transportador de efluxo BCRP. A administração concomitante com fármacos inibidores dessas proteínas pode resultar em maior concentração plasmática de rosuvastatina e maior risco de miopatia. A eritromicina, por sua vez, pode diminuir em 20% a ASC e a baicalina diminuir em 47%. Quando for necessária a administração de Plenance EZE[®] concomitante com agentes que aumentam a exposição da rosuvastatina, a dose deste componente deve ser ajustada. Anticídios: diminuição da concentração plasmática da rosuvastatina em aproximadamente 50%. Ácido fusídico: relatados eventos musculares relacionados, incluindo rabdomiólise. Varfarina: pode resultar em aumento da RNI em comparação com a varfarina isolada. Ciclosporina: pode aumentar o risco de miopatia/rabdomiólise. Inibidores de protease: pode aumentar a exposição sistêmica à rosuvastatina e deve ser feito com cautela. Fibratos: deve ser evitado associado a genfibrozila, fenofibrato e outros ácidos fibricos, pois pode aumentar o risco de miopatia. Cautela no uso concomitante com fármacos que podem diminuir os níveis ou a atividade de hormônios esteroidais endógenos, tais como cetoconazol, espirolactona e cimetidina. Efeito de medicamentos coadministrados na ASC da ezetimiba – Anticídios: deve ser administrado pelo menos duas horas antes ou depois do uso de anticídios. Colestiramina: reduz a ASC média da ezetimiba total (ezetimiba + glicuronídeo de ezetimiba) em cerca de 55%. Ciclosporina: cautela para pacientes que estejam utilizando ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitoradas. Fibratos: os fibratos podem aumentar a excreção biliar de colesterol, levando à colestíase. A coadministração não é recomendada. Fenofibratos: Plenance EZE[®] não deve ser usado junto com fenofibratos. Anticoagulantes: relatos pós-comercialização de aumento da RNI pela associação de ezetimiba com varfarina ou fluindiona. **Posologia:** o paciente deve estar sob dieta redutora de lipídeos adequada e deve continuá-la durante o tratamento. A dose inicial recomendada é de rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg ou rosuvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg, uma vez por dia, com ou sem a ingestão de alimentos. A terapia deve ser individualizada, podendo ser aumentada até rosuvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg uma vez por dia. Se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 4 semanas. Para pacientes com hipercolesterolemia grave (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica) ou aqueles pacientes que necessitam atingir metas agressivas de redução de LDL-C, pode-se considerar uma dose inicial de rosuvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg. A dose inicial de rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg deve ser considerada para pacientes descendentes de asiáticos. A dose máxima de segurança em populações asiáticas e seus descendentes é de rosuvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg uma vez ao dia. Para os pacientes com genótipo c.521CC ou c.421AA, recomenda-se a dose máxima de rosuvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg uma vez ao dia. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. **Reações adversas e alterações de exames laboratoriais:** em estudos clínicos, os EA relacionados ao tratamento mais comuns foram gastrointestinais. Reação comum (> 1% a < 10%): mialgia, artralgia, nasofaringite. Vide demais reações adversas na bula completa do produto. **Reg. MS 1.0033.0210/Farm. Resp.: Cintia Delphino de Andrade CRF-SP nº 25.125. LIBBS FARMACÊUTICA LTDA/CNPJ 61.230.314/0001-75/Rua Josef Kruss, 250 – São Paulo -SP/Indústria Brasileira/ PLEZE-MB02-19/SAC: 0800-0135044. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A persistirem os sintomas, o médico deve ser consultado. Documentação científica e informações adicionais estão disponíveis no Serviço de Atendimento ao Consumidor e no serviço de atendimento aos profissionais prescritores e dispensadores de medicamentos. Referências bibliográficas: 1. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin + Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. Clin Ther. 2018;40(2):226-241.e4. 2. Pappa E, Rizos CV, Filippatos TD, et al. Emerging Fixed-Dose Combination Treatments for Hyperlipidemia. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2019;24(4):315-322. 3. Bays HE, MD, Davidson MH, Massaad R, 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; 108: 523-530. 4. Yang H, Li N, Zhou Y, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Ezetimibe as the Add-on Treatment to Moderate-Dose Rosuvastatin versus High-Dose Rosuvastatin in the Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases in China: A Markov Model Analysis. Drug Des Devel Ther. 2020;14:157-165. 5. Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of Rosuvastatin and ezetimibe). Cardiovasc Ther. 2016;34(5):371-82. 6. Plenance[®] EZE. São Paulo. Libbs Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento. 7. Revista Kairos. São Paulo: Kairos. 32(380). jul. 2020. 8. Weisser B, Predel HG, Gillessen A, et al. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020;27(2):157-164. 9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(Suppl). 10. Rhee MY, Kim KJ, Kim SH, et al. Ezetimibe and Rosuvastatin Combination Treatment Can Reduce the Dose of Rosuvastatin Without Compromising its Lipid-lowering Efficacy. Clin Ther. 2019;41(12):2571-2592. 11. Kim W, Yoon YE, Shin SH, et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe and Rosuvastatin Combination Therapy Versus Those of Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Primary Hypercholesterolemia. Clin Ther. 2018;40(6):993-1013.**

CONTRAINDICAÇÃO: DOENÇA HEPÁTICA ATIVA.
INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS, ALIMENTOS E ÁLCOOL: CICLOSPORINA.

Apresentação exclusiva^{6,7}

ROSUVASTATINA



EZETIMIBA

