

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Orvatez 10 mg/10 mg comprimidos revestidos por película  
Orvatez 10 mg/20 mg comprimidos revestidos por película  
Orvatez 10 mg/40 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de ezetimiba (ezetimibe) e 10, 20 ou 40 mg de atorvastatina (atorvastatin) (na forma de atorvastatina de cálcio tri-hidratada).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película de 10 mg/10 mg contém 153 mg de lactose.  
Cada comprimido revestido por película de 10 mg/20 mg contém 179 mg de lactose.  
Cada comprimido revestido por película de 10 mg/40 mg contém 230 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido de 10 mg/10 mg: Em forma de cápsula, biconvexo, branco a esbranquiçado, revestido por película, dimensão 12,74 mm x 5,10 mm, com o código "257" numa das faces

Comprimido de 10 mg/20 mg: Em forma de cápsula, biconvexo, branco a esbranquiçado, revestido por película, dimensão 14,48 mm x 5,79 mm, com o código "333" numa das faces

Comprimido de 10 mg/40 mg: Em forma de cápsula, biconvexo, branco a esbranquiçado, revestido por película, dimensão 16,38 mm x 6,27 mm, com o código "337" numa das faces

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção de Eventos Cardiovasculares

Orvatez é indicado na redução do risco de eventos cardiovasculares (ver secção 5.1) em doentes com doença coronária (DC) e antecedentes de síndrome coronária aguda (SCA), previamente em tratamento com uma estatina ou não.

Hipercolesterolemia

Orvatez é indicado como terapêutica adjuvante da dieta para utilização em adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou hiperlipidemia mista, quando for adequada a utilização de uma associação medicamentosa.

- doentes não controlados de forma apropriada com uma estatina em monoterapia
- doentes já em tratamento com uma estatina e ezetimiba

#### Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

Orvatez é indicado como terapêutica adjuvante da dieta em doentes com HFHo. Os doentes podem também receber tratamentos adjuvantes adicionais (p. ex., aferese das lipoproteínas de baixa densidade [LDL]).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

##### Hipercolesterolemia e/ou Doença Coronária (com antecedentes de SCA)

O doente deverá estar a fazer uma dieta hipolipemiante adequada, devendo continuar esta dieta durante o tratamento com Orvatez.

O intervalo posológico de Orvatez é de 10/10 mg/dia a 10/80 mg/dia. A dose habitual é de 10/10 mg uma vez por dia. Ao iniciar a terapêutica ou ao fazer ajustes da dose, deve ter-se em consideração o nível de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL) do doente, o risco para doença cardíaca coronária e a resposta à terapêutica hipocolesterolemiantes em curso.

A dose de Orvatez deve ser individualizada com base na eficácia conhecida das diferentes dosagens de Orvatez (ver secção 5.1, Tabela 4) e na resposta à terapêutica hipocolesterolemiantes. Os ajustes posológicos devem ser feitos em intervalos de 4 semanas ou mais.

##### Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica

A dose de Orvatez em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 10/10 a 10/80 mg diariamente. Orvatez pode ser usado como adjuvante de outras terapêuticas hipocolesterolemiantes (p. ex., LDL-aferese) nestes doentes ou quando não estiverem disponíveis tais terapêuticas.

##### Administração concomitante com outros medicamentos

Orvatez deve ser administrado  $\geq 2$  horas antes ou  $\geq 4$  horas após a administração de um quelante dos ácidos biliares.

Em doentes a tomar os medicamentos antivirais para a hepatite C elbasvir/grazoprevir, concomitantemente com Orvatez, a dose de Orvatez não deve exceder 10/20 mg/dia (Ver secção 4.4 e 4.5).

##### Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes idosos (ver secção 5.2).

##### População pediátrica

A segurança e eficácia de Orvatez em crianças não foram estabelecidas (ver secção 5.2). Não existem dados disponíveis.

##### Compromisso hepático

Orvatez deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2). Orvatez está contraindicado em doentes com doença hepática ativa (ver secção 4.3).

#### Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

#### Modo de administração

Orvatez destina-se a administração oral. Orvatez pode ser administrado como uma dose única a qualquer altura do dia, com ou sem alimentos.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A terapêutica com Orvatez é contraindicada durante a gravidez e amamentação, assim como em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam medidas contraceptivas adequadas (ver secção 4.6).

Orvatez é contraindicado em doentes com doença hepática ativa ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas que excedam 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN).

Orvatez é contraindicado em doentes em tratamento com os medicamentos antivirais para a hepatite C glecaprevir/pibrentasvir.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Miopatia/Rabdomiólise

Na experiência pós-comercialização com ezetimiba, foram notificados casos de miopatia e rabdomiólise. A maioria dos doentes que desenvolveu rabdomiólise estava a tomar uma estatina concomitantemente com a ezetimiba. No entanto, a rabdomiólise foi notificada muito raramente com ezetimiba em monoterapia e muito raramente com ezetimiba em adição a outros fármacos que se sabe estarem associados com um aumento do risco de rabdomiólise.

Orvatez contém atorvastatina. A atorvastatina, tal como os outros inibidores da redutase da HMG-CoA, pode em raras ocasiões afetar o músculo-esquelético e causar mialgia, miosite e miopatia que poderá progredir para rabdomiólise, uma condição potencialmente fatal caracterizada por uma elevação marcada dos níveis de creatinafosfoquinase (CPK) (> 10 vezes o LSN), mioglobinememia e mioglobinúria, que poderá originar falência renal.

#### Antes do tratamento

Orvatez deve ser prescrito com precaução nos doentes com fatores predisponentes para rabdomiólise. Os níveis de CPK devem ser medidos antes do início da terapêutica nas seguintes situações:

- compromisso renal,
- hipotireoidismo,
- história pessoal ou familiar de alterações musculares hereditárias,
- história prévia de toxicidade muscular devida a uma estatina ou fibrato,

- história prévia de doença hepática e/ou quando quantidades substanciais de álcool são consumidas,
- em idosos (idade > 70 anos), a necessidade de tal medição deve ser considerada, de acordo com a presença de outros fatores predisponentes para rabdomiólise,
- situações onde poderá ocorrer um aumento nos níveis plasmáticos, tais como interações (ver secção 4.5) e populações especiais incluindo subpopulações genéticas (ver secção 5.2).

Nestas situações, dever-se-á ter em consideração o risco do tratamento em relação ao possível benefício e recomenda-se a monitorização clínica.

Se os níveis basais de CPK estiverem significativamente elevados (> 5 vezes o LSN), o tratamento não deverá ser iniciado.

#### Medição da creatinafosfoquinase

A creatinafosfoquinase (CPK) não deverá ser medida após exercício físico intenso ou na presença de qualquer outra causa passível de aumentar os níveis de CPK, uma vez que tal torna difícil a interpretação dos resultados. Se os níveis basais de CPK estiverem significativamente elevados (> 5 vezes o LSN), estes deverão ser reavaliados após 5 a 7 dias para confirmar os resultados.

#### Durante o tratamento

Os doentes devem ser aconselhados a notificar de imediato qualquer dor, câibras ou fraqueza muscular especialmente se acompanhado de mal-estar ou febre, ou se os sinais e sintomas musculares persistirem após a interrupção do tratamento com Orvatez.

Se tais sintomas ocorrerem num doente durante o tratamento com Orvatez, os seus níveis de CPK devem ser medidos. Se estes níveis estiverem significativamente elevados (> 5 vezes o LSN), o tratamento deverá ser interrompido.

Se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário, ainda que os níveis de CPK estejam elevados para  $\leq 5$  vezes o LSN, deverá ser considerada a interrupção do tratamento.

Se os sintomas desaparecerem e os níveis de CPK normalizarem, poderá ser considerada a reintrodução de Orvatez ou a introdução de outro medicamento contendo estatina, na dosagem mais baixa e com uma monitorização cuidadosa.

Orvatez deve ser descontinuado se ocorrer uma elevação clinicamente significativa dos níveis de CPK (> 10 vezes o LSN) ou se for diagnosticado ou houver suspeita de rabdomiólise.

Foram notificados casos muito raros de uma miopatia necrosante imunomediada (IMNM – immune-mediated necrotizing myopathy) durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal persistente e elevação da creatina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.

Devido ao componente atorvastatina de Orvatez, o risco de rabdomiólise está aumentado quando Orvatez é administrado concomitante com certos medicamentos que poderão aumentar as concentrações plasmáticas de atorvastatina, tais como inibidores potentes do CYP3A4 ou proteínas transportadoras (p. ex., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inibidores da protease do VIH incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). O risco de miopatia pode também ser aumentado com a utilização concomitante de gemfibrozil e outros derivados do ácido fibríco, medicamentos antivirais para o tratamento da

hepatite C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir) eritromicina ou niacina. Se possível, deverão ser consideradas alternativas terapêuticas (que não interagem) em vez destes medicamentos. (ver secção 4.8)

Nos casos em que a administração concomitante destes medicamentos com Orvatez é necessária, dever-se-á considerar cuidadosamente o benefício e o risco do tratamento concomitante. Nos doentes que estão a receber medicamentos que aumentam a concentração plasmática de atorvastatina, é recomendada uma dose máxima mais baixa de Orvatez. Adicionalmente, no caso dos inibidores potentes do CYP3A4, dever-se-á considerar uma dose inicial mais baixa de Orvatez e é recomendada uma monitorização clínica adequada destes doentes (ver secção 4.5).

A Atorvastatina não deve ser administrada concomitantemente com ácido fusídico ou nos 7 dias após a interrupção do tratamento com ácido fusídico. Nos doentes em que a utilização de ácido fusídico sistémico é considerada essencial, o tratamento com estatinas deverá ser suspenso durante o período de duração do tratamento com ácido fusídico. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes a receber concomitantemente ácido fusídico e estatinas (ver secção 4.5). O doente deve ser aconselhado a procurar aconselhamento médico imediatamente se apresentar quaisquer sintomas de fraqueza, dor ou sensibilidade muscular.

A terapêutica com estatina pode ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico.

Em circunstâncias excecionais, quando é necessário um tratamento prolongado de ácido fusídico sistémico, p. ex. para o tratamento de infeções graves, a necessidade de administração concomitante de Orvatez e ácido fusídico só deve ser considerada caso a caso e sob supervisão médica rigorosa.

#### Daptomicina

Foram notificados casos de miopatia e/ou rabdomiólise com a administração concomitante de inibidores da redutase da HMG-CoA (p. ex. atorvastatina e ezetimiba/atorvastatina) com a daptomicina. Deve ser tomada precaução ao prescrever inibidores da redutase da HMG-CoA com daptomicina, uma vez que cada um dos fármacos pode causar miopatia e/ou rabdomiólise quando administrado isoladamente. Deve-se considerar suspender temporariamente o Orvatez em doentes a tomar daptomicina a não ser que os benefícios da administração concomitante superem o risco. Consultar a informação de prescrição da daptomicina para obter mais informação sobre esta potencial interação com os inibidores da redutase da HMG-CoA (p. ex. atorvastatina e ezetimiba/atorvastatina) e para orientações adicionais relacionadas com a monitorização (ver secção 4.5).

#### Miastenia grave e miastenia ocular

Em alguns casos, foi notificado que as estatinas induzem ou agravam miastenia grave ou miastenia ocular pré-existente (ver secção 4.8). Atozet deve ser descontinuado em caso de agravamento dos sintomas. Foram notificadas recidivas quando foi (re)administrada a mesma estatina ou uma estatina diferente.

#### Enzimas hepáticas

Em ensaios clínicos controlados de administração concomitante em doentes tratados com ezetimiba e atorvastatina, observaram-se aumentos consecutivos ( $\geq 3$  vezes o LSN) das transaminases séricas (ver secção 4.8).

Recomenda-se que sejam realizados testes de função hepática antes do início do tratamento e depois periodicamente. Os doentes que desenvolvam quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de lesão no fígado devem realizar testes de função hepática. Os doentes que desenvolvam níveis aumentados das transaminases séricas deverão ser monitorizados até a(s) anormalidade(s) se resolver(em). Se persistir um aumento das transaminases superior a 3 vezes o LSN, é recomendado uma redução da dose ou a interrupção de Orvatez.

Orvatez deve ser usado com precaução em doentes que consumam quantidades substanciais de álcool e/ou tenham um historial de doença hepática.

#### Insuficiência Hepática

Devido aos efeitos desconhecidos do aumento da exposição à ezetimiba em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave, o Orvatez não é recomendado (ver secção 5.2).

#### Fibratos

A segurança e eficácia da ezetimiba administrada com fibratos não foram estabelecidas; como tal, não é recomendada a administração concomitante de Orvatez e fibratos (ver secção 4.5).

#### Ciclosporina

Deve ser exercida precaução quando se inicia o Orvatez com ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitorizadas em doentes a receber Orvatez e ciclosporina (ver secção 4.5).

#### Anticoagulantes

Se o Orvatez for adicionado à varfarina, a outro anticoagulante cumarínico ou à fluindiona, o Quociente Normalizado Internacional (INR) deve ser monitorizado de forma apropriada (ver secção 4.5).

#### Prevenção de AVC (Acidente Vascular Cerebral) pela redução agressiva dos níveis de colesterol (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL)

Numa análise post-hoc, relativa aos subtipos de AVC, em doentes sem doença cardíaca coronária (DCC), que tinham tido um AVC recente ou um acidente isquémico transitório (AIT), houve uma maior incidência de AVC hemorrágico em doentes que iniciaram atorvastatina 80 mg quando comparado com o placebo. O risco aumentado foi particularmente evidente em doentes que, à entrada do estudo, apresentavam antecedentes de AVC hemorrágico ou enfarte lacunar. Para os doentes com antecedentes de AVC hemorrágico ou enfarte lacunar, o balanço entre os riscos e os benefícios de atorvastatina 80 mg é incerto, sendo que o risco potencial de AVC hemorrágico deve ser cuidadosamente considerado antes de iniciarem o tratamento (ver secção 5.1).

#### Doença pulmonar intersticial

Foram notificados casos excepcionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente com tratamentos de longa duração (ver secção 4.8). Os sintomas observados incluem dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial, a terapêutica com estatina deve ser interrompida.

#### Diabetes mellitus

Alguma evidência sugere que as estatinas como classe farmacológica aumentam a glicemia e, em alguns doentes, com risco elevado de desenvolvimento futuro de diabetes, podem originar níveis de hiperglicemia, onde o tratamento convencional da diabetes pode ser apropriado. No entanto, este risco é compensado pela redução do risco vascular verificado com as estatinas e, como tal, não deve ser motivo para a interrupção do tratamento. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 e 6,9 mmol/l [100,8 e 124,2 mg/dl], IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, hipertensão) devem ser monitorizados quer clínica quer laboratorialmente, de acordo com as normas de orientação terapêutica nacionais.

#### Excipientes

Orvatez contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Orvatez contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido e considera-se que é praticamente isento de sódio.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Múltiplos mecanismos podem contribuir para potenciais interações com inibidores da redutase da HMG Co A. Medicamentos ou produtos à base de plantas que inibem certas enzimas (p. ex., CYP3A4) e/ou vias transportadoras (p. ex., OATP1B) podem aumentar as concentrações plasmáticas de atorvastatina e levar a um risco aumentado de miopatia/rabdomiólise.

Consulte a informação de prescrição de todos os medicamentos usados concomitantemente para obter mais informação acerca das suas potenciais interações com a atorvastatina e/ou potenciais alterações de enzimas ou transportadores e possíveis ajustes de dose e de regimes de tratamento.

#### Interações farmacodinâmicas

A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e é um substrato para transportadores de captação hepática, transportador polipéptico aniónico orgânico 1B1 (OATP1B1) e 1B3 (OATP1B3). Os metabolitos da atorvastatina são substratos para OATP1B1. A atorvastatina está também identificada como substrato da proteína de múltipla resistência a fármacos 1 (MDR1) e da Proteína de Resistência do Cancro da Mama (BCRP), o que pode limitar a absorção intestinal e a excreção biliar da atorvastatina (ver secção 5.2). A administração concomitante de medicamentos que sejam inibidores do CYP3A4 ou de proteínas transportadoras poderá originar um aumento das concentrações plasmáticas de atorvastatina e um risco aumentado de miopatia. O risco também poderá estar aumentado na administração concomitante de Orvatez com outros medicamentos que têm potencial para induzir miopatia, tais como derivados do ácido fibríco e ezetimiba (ver secção 4.4).

#### Interações farmacocinéticas

##### Orvatez

Não foi observada interação farmacocinética clinicamente significativa quando a ezetimiba foi administrada concomitantemente com a atorvastatina.

## Efeitos de outros medicamentos no Orvatez

### Ezetimiba

**Antiácidos:** A administração concomitante de antiácidos diminuiu a taxa de absorção de ezetimiba, mas não teve qualquer efeito na biodisponibilidade de ezetimiba. Esta diminuição na taxa de absorção não é considerada clinicamente significativa.

**Colestiramina:** A administração concomitante de colestiramina diminuiu a média da área sob a curva (AUC) de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucuronido) em aproximadamente 55 %. A redução adicional do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL) resultante da adição de Orvatez à colestiramina pode ser diminuída por esta interação (ver secção 4.2).

**Ciclosporina:** Num estudo realizado em oito doentes após transplante renal, com a depuração da creatinina >50 ml/min a receber uma dose fixa de ciclosporina, a administração de uma dose única de 10 mg de ezetimiba resultou num aumento de 3,4 vezes (intervalo de 2,3 a 7,9 vezes) da AUC média para a ezetimiba total em comparação com a população saudável, a receber a ezetimiba em monoterapia, do grupo controlo de outro estudo (n=17). Num estudo diferente, um doente transplantado renal com insuficiência renal grave, a receber ciclosporina e outras múltiplas medicações, demonstrou uma exposição à ezetimiba total 12 vezes superior em comparação com os controlos simultâneos a receber ezetimiba em monoterapia. Num estudo cruzado de duas fases em doze indivíduos saudáveis, a administração diária de 20 mg de ezetimiba durante 8 dias com uma dose única de 100 mg de ciclosporina, no Dia 7, resultou num aumento médio de 15% da AUC da ciclosporina (num intervalo de redução de 10% a um aumento de 51%) em comparação com uma dose única de 100 mg de ciclosporina em monoterapia. Não foi realizado um estudo controlado sobre o efeito da administração concomitante de ezetimiba na exposição à ciclosporina em doentes com transplante renal. Devem ser tomadas precauções quando se inicia Orvatez com ciclosporina. Devem ser monitorizadas as concentrações de ciclosporina em doentes a receber Orvatez e ciclosporina (ver secção 4.4).

**Fibratos:** A administração concomitante de fenofibrato ou gemfibrozil aumentou as concentrações totais de ezetimiba, em aproximadamente 1,5 e 1,7 vezes, respetivamente. Embora estes aumentos não sejam considerados clinicamente significativos, a administração concomitante de Orvatez com fibratos não é recomendada (ver secção 4.4).

### Atorvastatina

**Inibidores do CYP3A4:** Foi demonstrado que os inibidores potentes do CYP3A4 conduzem a um aumento acentuado das concentrações de atorvastatina (ver Tabela 1 e informação específica abaixo). Deve ser evitada, se possível, a administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, alguns medicamentos antivirais usados no tratamento da hepatite C (p.ex. elbasvir/grazoprevir) e inibidores da protease do VIH incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). Nos casos em que a administração concomitante destes medicamentos com Orvatez não pode ser evitada, dever-se-á



considerar uma dose inicial e máxima mais baixa de Orvatez e é recomendada uma monitorização clínica adequada destes doentes (ver Tabela 1).

Inibidores moderados do CYP3A4 (p. ex., eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazol) podem aumentar as concentrações plasmáticas de atorvastatina (ver Tabela 1). Foi observado um aumento do risco de miopatia com a utilização de eritromicina em associação com estatinas. Não foram efetuados estudos de interação para avaliar os efeitos de amiodarona ou verapamil na atorvastatina. Tanto a amiodarona como o verapamil são conhecidos por inibirem a atividade do CYP3A4 e a administração concomitante com Orvatez pode resultar num aumento da exposição à atorvastatina. Assim sendo, deve ser considerada uma dose máxima mais baixa de Orvatez e recomenda-se a monitorização clínica adequada do doente quando é utilizado concomitantemente com inibidores moderados do CYP3A4. Recomenda-se uma adequada monitorização clínica após iniciar ou após o ajuste de dose do inibidor.

Inibidores da Proteína de Resistência do Cancro da Mama (BCRP): A administração concomitante de medicamentos inibidores da BCRP (p. ex. elbasvir e grazoprevir) pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de atorvastatina e a risco aumentado de miopatia, por isso, dependendo da dose prescrita, deve ser considerado um ajuste de dose de atorvastatina. A administração concomitante de elbasvir e grazoprevir com atorvastatina aumenta 1,9 vezes as concentrações plasmáticas de atorvastatina (ver Tabela 1); por isso, a dose de Orvatez não deve exceder os 10/20 mg por dia em doentes a fazer tratamento concomitante com medicamentos que contenham elbasvir ou grazoprevir (ver secções 4.2 e 4.4).

Indutores do citocromo P450 3A4: A administração concomitante de atorvastatina com indutores do citocromo P450 3A4 (p. ex., efavirenz, rifampicina, erva de São João) pode originar reduções variáveis nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. Devido ao duplo mecanismo de interação da rifampicina, (indução do citocromo P450 3A4 e inibição do transportador de captação hepático OATP1B1), é recomendada a administração concomitante de Orvatez com rifampicina, na medida em que a administração de atorvastatina com atraso após a administração da rifampicina tem sido associada a uma redução significativa nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. O efeito da rifampicina nas concentrações de atorvastatina nos hepatócitos é, no entanto, desconhecida e caso a administração concomitante não possa ser evitada, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados, para controlo da eficácia.

Inibidores de transporte: Os inibidores de proteínas de transporte (p. ex., ciclosporina) podem aumentar a exposição sistémica da atorvastatina (ver Tabela 1). O efeito da inibição dos transportadores de captação hepática nas concentrações da atorvastatina nos hepatócitos é desconhecido. Se a administração concomitante não puder ser evitada, recomenda-se a redução da dose de Orvatez e monitorização clínica para controlo da eficácia (ver Tabela 1).

Gemfibrozil / derivados do ácido fíbrico: A utilização isolada de fibratos está ocasionalmente associada a eventos musculares, incluindo a rabdomiólise. O risco destes acontecimentos pode aumentar com a utilização concomitante de derivados do ácido fíbrico e atorvastatina.

Ezetimiba: A utilização isolada de ezetimiba está associada a acontecimentos relacionados com os músculos, incluindo a rabdomiólise. O risco destes

acontecimentos pode portanto estar aumentado na utilização concomitante de ezetimiba e atorvastatina. Recomenda-se uma adequada monitorização clínica destes doentes.

**Colestipol:** As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos foram mais baixas (em aproximadamente 25%) quando se administrou concomitantemente colestipol com atorvastatina. Contudo, os efeitos lipídicos foram superiores quando atorvastatina e colestipol foram administrados concomitantemente do que quando qualquer um dos medicamentos foi administrado isoladamente.

**Ácido fusídico:** O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico sistémico com estatinas. O mecanismo desta interação (se é farmacodinâmico, farmacocinético ou ambos) ainda é desconhecido. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes medicados com esta associação.

Se for necessário o tratamento com ácido fusídico, o tratamento com atorvastatina deverá ser suspenso durante o período de duração do tratamento com ácido fusídico. Ver também secção 4.4.

**Colquicina:** Embora não tenham sido efetuados estudos de interação com a atorvastatina e a colquicina, foram notificados casos de miopatia com a atorvastatina administrada concomitantemente com a colquicina e, deste modo, recomenda-se precaução ao prescrever atorvastatina com a colquicina.

**Daptomicina:** O risco de miopatia e/ou rabdomiólise pode ser aumentado pela administração concomitante de inibidores da redutase da HMG-CoA e daptomicina. Considerar a suspensão temporária de Orvatez em doentes a tomar daptomicina a não ser que os benefícios da administração concomitante superem o risco (ver secção 4.4).

**Boceprevir:** A exposição à atorvastatina foi aumentada quando administrada com boceprevir. Quando é requerida a administração concomitante com Orvatez, deve considerar-se iniciar o tratamento com a dose mais baixa possível de Orvatez, com a titulação da dose até ao efeito clínico desejado e monitorizando simultaneamente a segurança, sem exceder a dose diária de 10/20 mg. Para os doentes que já estejam a tomar Orvatez, a dose de Orvatez não deve exceder a dose diária de 10/20 mg durante a administração concomitante com boceprevir.

Efeitos de Orvatez na farmacocinética de outros medicamentos

**Ezetimiba**

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

**Anticoagulantes:** Num estudo em doze indivíduos adultos saudáveis do sexo masculino, a administração concomitante de ezetimiba (10 mg uma vez por dia) não teve efeito significativo na biodisponibilidade da varfarina e no tempo de

protrombina. No entanto, houve notificações pós-comercialização de aumento do Quociente Normalizado Internacional (INR) em doentes em que a ezetimiba foi adicionada à varfarina ou à fluindiona. Se o Orvatez for adicionado à varfarina, a outro anticoagulante cumarínico ou à fluindiona, o INR deve ser monitorizado de forma apropriada (ver secção 4.4).

#### Atorvastatina

Digoxina: Quando foram administradas concomitantemente doses múltiplas de digoxina e 10 mg de atorvastatina, as concentrações plasmáticas de digoxina no estado estacionário aumentaram ligeiramente. Doentes a tomar digoxina devem ser adequadamente monitorizados.

Contracetivos orais: A administração concomitante de atorvastatina com um contracetivo oral aumentou as concentrações plasmáticas de noretisterona e etinilestradiol.

Varfarina: Num estudo clínico em doentes a receber terapêutica crónica com varfarina, a administração concomitante de atorvastatina 80 mg por dia com varfarina causou uma ligeira diminuição, de cerca de 1,7 segundos, no tempo de protrombina durante os primeiros 4 dias de tratamento, o qual normalizou após 15 dias de tratamento com atorvastatina. Apesar de serem muito raros os casos notificados de interações clinicamente significativas com anticoagulantes, nos doentes a tomar anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina deve ser determinado antes de iniciarem o Orvatez e com a frequência necessária durante o início do tratamento, de modo a garantir que não ocorrem alterações significativas no tempo de protrombina. Depois de alcançado um tempo de protrombina estável, os tempos de protrombina podem ser monitorizados em intervalos geralmente recomendados para doentes com anticoagulantes cumarínicos. Se a dose de Orvatez for alterada ou descontinuada, o mesmo procedimento deverá ser repetido. A terapêutica com atorvastatina não foi associada a hemorragias ou a alterações no tempo de protrombina em doentes que não tomam anticoagulantes.

Tabela 1

Efeito dos medicamentos administrados concomitantemente na farmacocinética da Atorvastatina

Medicamentos administrados concomitantemente e Regime Posológico	Atorvastatina		Orvatez
	Dose (mg)	Alteração na AUC&	Recomendação Clínica#
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 dias (Dias 14 ao 21)	40 mg no Dia 1, 10 mg no Dia 20	↑ 9,4 vezes	Nos casos em que a administração concomitante com Orvatez é necessária, não exceder os 10/10 mg por dia de Orvatez.
Ciclosporina 5,2 mg/kg/dia, dose fixa	10 mg OD durante 28 dias	↑ 8,7 vezes	Recomenda-se a monitorização clínica

			destes doentes
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	20 mg OD durante 4 dias	↑ 5,9 vezes	Nos casos em que a administração concomitante com Orvatez é necessária, recomenda-se doses de manutenção mais baixas de Orvatez. Recomenda-se a monitorização clínica destes doentes, quando as doses de Orvatez excedem 10/20 mg.
Claritromicina 500 mg BID, 9 dias	80 mg OD durante 8 dias	↑ 4,4 vezes	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir 300 mg BID dos Dias 5-7, aumentando para 400 mg BID no Dia 8), Dias 5-18, 30 min após a dose de atorvastatina	40 mg OD durante 4 dias	↑ 3,9 vezes	Nos casos em que a administração concomitante com Orvatez é necessária, recomenda-se doses de manutenção mais baixas de Orvatez. Recomenda-se a monitorização clínica destes doentes, quando as doses de Orvatez excedem 10/40 mg.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dias	10 mg OD durante 4 dias	↑ 3,3 vezes	
Itraconazol 200 mg OD, 4 dias	40 mg SD	↑ 3,3 vezes	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 4 dias	↑ 2,5 vezes	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 4 dias	↑ 2,3 vezes	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 28 dias	↑ 1,7 vezes ^	Nenhuma recomendação específica.
Sumo de toranja, 240 ml OD*	40 mg SD	↑ 37%	Não se recomenda a toma concomitante de grandes quantidades de sumo de toranja e Orvatez.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dias	40 mg SD	↑ 51%	No início do tratamento ou após ajustes da dose de diltiazem, recomenda-se uma adequada

			monitorização clínica destes doentes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 dias	10 mg SD	↑ 33%^	Recomenda-se uma dose máxima mais baixa e uma monitorização clínica destes doentes.
Amlodipina 10 mg, dose única	80 mg SD	↑ 18%	Nenhuma recomendação específica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 4 semanas	↓ menos de 1%^	Nenhuma recomendação específica.
Suspensão de antiácidos de hidróxidos de magnésio e alumínio, 30 ml QID, 2 semanas	10 mg OD durante 4 semanas	↓ 35%^	Nenhuma recomendação específica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dias	10 mg durante 3 dias	↓ 41%	Nenhuma recomendação específica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 dias (administrado concomitantemente)	40 mg SD	↑ 30%	Se a administração concomitante não pode ser evitada, recomenda-se a administração simultânea de Orvatez com rifampicina, com monitorização clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 dias (doses separadas)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dias	40 mg SD	↑ 35%	Não é recomendado.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 dias	40 mg SD	↑ 3%	Não é recomendado.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dias	40 mg SD	↑ 2, 3 vezes	Recomenda-se uma dose inicial mais baixa e uma monitorização clínica destes doentes. Durante a administração concomitante com boceprevir, a dose de Orvatez não deverá exceder a dose diária de

			10/20 mg.
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 dias	10 mg, SD	↑ 1,94 vezes	A dose de Orvatez não deve exceder uma dose diária de 10/20 mg durante a administração concomitante com medicamentos que contêm elbasvir ou grazoprevir.
Glecaprevir 400mg OD/Pibrentasvir 120mg OD, 7dias	10mg OD durante 7 dias	↑ 8, 3 vezes	A administração concomitante com medicamentos que contenham glecaprevir ou pibrentasvir é contraindicada (ver secção 4.3).

& Os dados apresentados como alteração de x-vezes representam uma simples "razão" entre a atorvastatina administrada concomitantemente e a atorvastatina administrada em monoterapia (i.e., 1-vezes = sem alteração). Os dados apresentados como alteração na % representam a % de diferença relativamente à atorvastatina em monoterapia (i.e., 0% = sem alteração).

# Ver secções 4.4 e 4.5 para significado clínico.

\* Contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e podem aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos metabolizados pelo CYP3A4. A ingestão de um copo de 240 ml de sumo de toranja também resultou numa diminuição de 20,4% da AUC para o metabolito ativo orto-hydroxi. Grandes quantidades de sumo de toranja (superior a 1,2 l por dia durante 5 dias) aumentaram a AUC de atorvastatina 2,5 vezes e a AUC dos ativos (atorvastatina e metabolitos).

^ Atividade equivalente à atorvastatina total

Aumento está indicado como "↑", diminuição como "↓"

OD = uma vez por dia; SD = dose única; BID = duas vezes por dia; TID = três vezes por dia; QID = quatro vezes por dia

Tabela 2

Efeito da Atorvastatina na Farmacocinética de Medicamentos Administrados Concomitantemente

Atorvastatina e Regime Posológico	Medicamentos concomitantemente Medicamento/Dose (mg)	administrados Orvatez Alteração na AUC&	Recomendação Clínica
80 mg OD durante 10 dias	Digoxina 0,25 mg OD, 20 dias	↑ 15%	Doentes a tomar digoxina devem ser adequadamente monitorizados.

40 mg OD durante 22 dias	Contracetivo oral OD, 2 meses -noretisterona 1 mg -etinilestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Nenhuma recomendação específica.
80 mg OD durante 15 dias	* Fenazona, 600 mg SD	↑ 3%	Nenhuma recomendação específica
10 mg, OD durante 4 dias	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dias	↓ 27%	Nenhuma recomendação específica

& Os dados apresentados como alteração na % representam a % de diferença relativamente à atorvastatina em monoterapia (i.e., 0% = sem alteração).

\* A administração concomitante de doses múltiplas de atorvastatina e fenazona demonstrou um efeito pequeno ou não detetável na depuração da fenazona.

Aumento está indicado como "↑", diminuição como "↓"

OD = uma vez por dia; SD = dose única; BID = duas vezes por dia

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contracetivos adequados durante o tratamento (ver secção 4.3).

##### Gravidez

A aterosclerose é um processo crónico e uma suspensão episódica dos fármacos hipolipemiantes durante a gravidez deverá ter muito pouco impacto no risco a longo prazo associado a hipercolesterolemia primária.

##### Orvatez

Orvatez é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). Não há dados clínicos disponíveis sobre a utilização de Orvatez durante a gravidez. Orvatez não deve ser utilizado em mulheres grávidas, que estejam a tentar engravidar ou que suspeitem que possam estar grávidas. O tratamento com Orvatez deve ser interrompido durante a gravidez ou até ser determinado que a mulher não está grávida (ver secção 4.3).

A administração concomitante de ezetimiba e atorvastatina em ratos fêmeas prenhes indicou um aumento relacionado com o artigo em teste na variação esquelética "ossificação reduzida do esterno" no grupo de dose alta ezetimiba/atorvastatina. Isto pode estar relacionado com a diminuição observada no peso corporal fetal. Em coelhas prenhes, foi F observada uma incidência baixa de deformações esqueléticas (fusão do esterno, fusão de vértebras caudais e alteração assimétrica do esterno).

##### Atorvastatina

A segurança em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não foram realizados ensaios clínicos controlados, com atorvastatina, em mulheres grávidas. Foram raras as notificações recebidas de anomalias congénitas após exposição intrauterina aos inibidores da redutase da HMG-CoA. Estudos realizados em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O tratamento materno com atorvastatina

pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, um precursor da biossíntese do colesterol.

#### Ezetimiba

Não há dados clínicos disponíveis sobre a utilização de ezetimiba durante a gravidez. Os estudos em animais sobre o uso de ezetimiba em monoterapia não demonstraram evidência de efeitos nefastos diretos ou indiretos na gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, nascimento ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

#### Amamentação

Orvatez está contraindicado durante a amamentação. Devido ao potencial de reações adversas graves, as mulheres a tomar Orvatez não devem amamentar os seus lactentes. Estudos em ratos demonstraram que a ezetimiba é excretada no leite materno. Em ratos, as concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos são semelhantes às do leite. Desconhece-se se os componentes ativos de Orvatez são excretados no leite materno humano. (ver secção 4.3)

#### Fertilidade

Não foram efetuados estudos de fertilidade com Orvatez.

#### Atorvastatina

Em estudos em animais a atorvastatina não teve efeito na fertilidade masculina ou feminina.

#### Ezetimiba

Ezetimiba não teve efeito na fertilidade de ratos machos ou fêmeas.

### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Orvatez sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. Contudo, quando se conduzem veículos ou utilizam máquinas deverá ter-se em consideração que foram notificadas tonturas.

### 4.8 Efeitos indesejáveis

#### Resumo do perfil de segurança

Foi avaliada a segurança de Orvatez (ou da administração concomitante de ezetimiba e atorvastatina equivalente ao Orvatez) em mais de 2400 doentes, em 7 ensaios clínicos.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em estudos clínicos de Orvatez (ou administração concomitante de ezetimiba e atorvastatina equivalente a Orvatez), ou ezetimiba ou atorvastatina, ou notificados após utilização pós-comercialização de Orvatez, ou ezetimiba ou atorvastatina, encontram-se listados na Tabela 3. Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência.

As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

#### Tabela 3

##### Reações Adversas



Classes de sistemas de órgãos Frequência	Reação Adversa
Infecções e infestações	
Pouco frequentes	gripe
Desconhecido	nasofaringite
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecido	trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Desconhecido	hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angiedema, erupção cutânea e urticária
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Desconhecido	apetite diminuído; anorexia; hiperglicemia; hipoglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes	depressão; insónia; perturbação do sono
Desconhecido	pesadelos
Doenças do sistema nervoso	
Pouco frequentes	tonturas; disgeusia; cefaleia; parestesia
Desconhecido	hipoestesia; amnésia; neuropatia periférica; miastenia grave
Afeções oculares	
Desconhecido	visão turva; perturbação visual; miastenia ocular
Afeções do ouvido e do labirinto	
Desconhecido	acufenos; défice auditivo
Cardiopatias	
Pouco frequentes	bradicardia sinusal
Vasculopatias	
Pouco frequentes	rubor quente
Desconhecido	hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	dispneia
Desconhecido	tosse; dor faringolaríngea; epistaxe
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	diarreia
Pouco frequentes	mal-estar abdominal; distensão abdominal; dor abdominal; dor no baixo ventre; dor no abdómen superior; obstipação; dispepsia; flatulência; defecação frequente; gastrite; náuseas; mal-estar

	do estômago
Desconhecido	pancreatite; doença do refluxo gastroesofágico; eructação; vômito; boca seca
Afeções hepatobiliares	
Desconhecido	hepatite; colelitíase; colecistite; colestase; insuficiência hepática fatal e não fatal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes	acne; urticária
Desconhecido	alopecia; erupção cutânea; prurido; eritema multiforme; edema angioneurótico; dermatite bolhosa incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	mialgia
Pouco frequentes	artralgia; dor lombar; fadiga muscular; espasmos musculares; fraqueza muscular; dores nas extremidades
Desconhecido	miopatia/rabdomiólise; rutura muscular, tendinopatia, por vezes complicada devido a rutura; dor cervical; tumefação articular; miosite; síndrome de tipo lúpus; miopatia necrosante imunomediada (ver secção 4.4)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Desconhecido	ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes	astenia; fadiga; mal-estar geral; edema
Desconhecido	dor torácica; dor; edema periférico; pirexia
Exames complementares de diagnóstico	
Pouco frequentes	aumento da ALT e/ou AST aumentada; fosfatase alcalina aumentada; creatinafosfoquinase (CPK) no sangue aumentada; gama-glutamilttransferase aumentada; enzima hepática aumentada; prova da função hepática anormal; peso aumentado
Desconhecido	leucócitos na urina positivos

#### Valores laboratoriais

Em ensaios clínicos controlados, a incidência de aumentos clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST  $\geq 3$  X LSN, consecutivos) foi de 0,6 % para os doentes tratados com Orvatez. Estes aumentos foram geralmente assintomáticos, não associados a colestase, e regressaram aos valores iniciais de forma espontânea ou após interrupção da terapêutica. (ver secção 4.4)

Foram notificados os seguintes efeitos adversos adicionais com algumas estatinas: disfunção sexual

casos excepcionais de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de longa duração (ver secção 4.4)

diabetes mellitus: a frequência irá depender da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum > 5,6 mmol/l [100,8 mg/dl], IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, histórico de hipertensão)

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas 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 reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Orvatez

Em caso de sobredosagem, dever-se-ão adotar medidas sintomáticas e de suporte. Deverão ser efetuados testes de função hepática e os níveis séricos de CPK deverão ser monitorizados.

Ezetimiba

Nos estudos clínicos, a administração de 50 mg/dia de ezetimiba a 15 indivíduos saudáveis até um período de 14 dias, ou de 40 mg/dia a 18 doentes com hiperlipidemia primária até um período de 56 dias foi, de um modo geral, bem tolerada. Foram notificados poucos casos de sobredosagem; a maioria não foi associada a experiências adversas. As experiências adversas notificadas não foram graves. Nos animais, não foi observada toxicidade após a administração oral de doses únicas de 5000 mg/kg de ezetimiba em ratos e ratinhos e de 3000 mg/kg em cães.

Atorvastatina

Devido à extensa ligação da atorvastatina às proteínas plasmáticas, não se prevê que a hemodialise aumente de modo significativo a depuração de atorvastatina.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.7 - Aparelho cardiovascular. Antidislipidémicos, Inibidores da redutase da HMG-CoA em associação com outros agentes modificadores dos lípidos, código ATC: C10BA05

Orvatez (ezetimiba/atorvastatina) é um medicamento hipolipemiante que inibe de modo seletivo a absorção intestinal de colesterol e esteróis vegetais relacionados e que inibe a síntese endógena de colesterol.

#### Mecanismo de ação

##### Orvatez

O colesterol plasmático resulta da absorção intestinal e da síntese endógena. Orvatez contém ezetimiba e atorvastatina, dois compostos hipolipemiantes com mecanismos de ação complementares. Orvatez reduz o colesterol total elevado (C-total), o C-LDL, a apolipoproteína B (Apo B), os triglicéridos (TG) e o colesterol das lipoproteínas de densidade não elevada (C-não-HDL) e aumenta o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL) através da dupla inibição da absorção e síntese do colesterol.

##### Ezetimiba

A ezetimiba inibe a absorção intestinal de colesterol. A ezetimiba é ativa por via oral e possui um mecanismo de ação diferente do das outras classes de compostos hipocolesterolemiantes (p. ex., estatinas, quelantes dos ácidos biliares [resinas], derivados do ácido fíbrico e esteróis vegetais). O alvo molecular da ezetimiba é o transportador esterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que é o responsável pela absorção intestinal do colesterol e de fitoesteróis.

A ezetimiba fixa-se na bordadura em escova do intestino delgado e inibe a absorção de colesterol, conduzindo a uma diminuição do aporte de colesterol intestinal para o fígado; as estatinas diminuem a síntese hepática de colesterol e, em conjunto, estes diferentes mecanismos originam uma redução complementar do colesterol. Num estudo clínico com a duração de 2 semanas realizado em 18 doentes hipercolesterolémicos, a ezetimiba inibiu a absorção intestinal de colesterol em 54 %, em comparação com o placebo.

Foram realizados vários estudos pré-clínicos para determinar a seletividade da ezetimiba na inibição da absorção de colesterol. A ezetimiba inibiu a absorção de colesterol-[14C], sem qualquer efeito na absorção de triglicéridos, ácidos gordos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol ou das vitaminas lipossolúveis A e D.

##### Atorvastatina

A atorvastatina é um inibidor seletivo e competitivo da redutase da HMG-CoA, a enzima limitante responsável pela conversão da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A em mevalonato, um precursor de esteróis, incluindo o colesterol. No fígado, os triglicéridos e o colesterol são incorporados nas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e libertados no plasma para suprimento dos tecidos periféricos. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) forma-se a partir da VLDL e é principalmente catabolizada pelo recetor de alta afinidade para a LDL (recetor LDL).

A atorvastatina reduz os níveis plasmáticos de colesterol e as concentrações séricas das lipoproteínas através da inibição da redutase da HMG-CoA e, conseqüentemente, a biossíntese do colesterol no fígado e aumenta o número de recetores LDL hepáticos na superfície celular para aumentar a captação e o catabolismo das LDL.

A atorvastatina reduz a produção de LDL e o número de partículas LDL. A atorvastatina produz um aumento acentuado e sustentado da atividade dos recetores LDL juntamente com uma alteração benéfica na qualidade das partículas LDL circulantes. A atorvastatina é efetiva na redução do C-LDL em doentes com hipercolesterolemia familiar homocigótica, uma população que normalmente não responde a medicamentos hipolipemiantes.

Num estudo de dose-resposta, a atorvastatina demonstrou reduzir as concentrações do C-Total (30% - 46%), do C-LDL (41% - 61%), da apolipoproteína B (34% - 50%) e dos triglicéridos (14% - 33%) e simultaneamente induzir aumentos variáveis no C-HDL e na apolipoproteína A1. Estes resultados são consistentes em doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, nas formas não familiares de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, incluindo os doentes com diabetes mellitus não insulino-dependente.

#### Eficácia e segurança clínicas

Em estudos clínicos controlados, Orvatez reduziu significativamente o C-total, o C-LDL, a Apo B e os TG, e aumentou o C-HDL em doentes com hipercolesterolemia.

#### Hipercolesterolemia Primária

Num estudo controlado com placebo, 628 doentes com hiperlipidemia foram aleatorizados a receber placebo, ezetimiba (10 mg), atorvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg) ou administração concomitante de ezetimiba e atorvastatina equivalente a Orvatez (10/10, 10/20, 10/40 e 10/80) durante 12 semanas.

Os doentes a receber todas as doses de Orvatez foram comparados com aqueles a receber todas as doses de atorvastatina.

Orvatez reduziu o C-total, o C-LDL, a Apo B, os TG e o C-não-HDL, e aumentou o C-HDL significativamente mais que a atorvastatina em monoterapia. (Ver Tabela 4)

Tabela 4

Resposta ao Orvatez em Doentes com Hiperlipidemia Primária

(% Média da variação a partir dos valores iniciais sem tratamento às 12 semanas)

Tratamento (Dose Diária)	N	C-Total	C-LDL	Apo B	TG <sup>a</sup>	C-HDL	C-Não-HDL
Dados agrupados (Todas as doses de Orvatez) <sup>c</sup>	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Dados agrupados (Todas as doses de atorvastatina) <sup>c</sup>	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimiba 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Orvatez por dose							
10/10	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10/20	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10/40	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10/80	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Atorvastatina por dose							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

<sup>a</sup> Para os triglicéridos, % média da variação a partir dos valores iniciais

b Valores iniciais – nenhum medicamento hipolipemiante

c Orvatez agrupado (10/10-10/80mg) reduziu significativamente o C-total, o C-LDL, a Apo B, os TG, o C-não-HDL, e aumentou significativamente o C-HDL quando comparado com o agrupamento de todas as doses de atorvastatina (10-80 mg).

Num estudo controlado, referente à titulação de atorvastatina vs ezetimiba adicionada à atorvastatina em doentes com hipercolesterolemia (estudo TEMPO - Titration of Atorvastatin Versus Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia), 184 doentes, com os níveis de C-LDL  $\geq 2,6$  mmol/l e  $\leq 4,1$  mmol/l e com risco moderado de DCC, receberam atorvastatina 20 mg durante o mínimo de 4 semanas antes da aleatorização. Os doentes que não tinham níveis de C-LDL  $< 2,6$  mmol/l foram aleatoriamente distribuídos para tomar ezetimiba administrada concomitantemente com atorvastatina (equivalente a Orvatez 10/20) ou atorvastatina 40 mg durante 6 semanas.

Orvatez 10/20 foi significativamente mais efetivo do que duplicar a dose de atorvastatina para 40 mg, na redução adicional do C-total (-20% vs. -7%), C-LDL (-31% vs. -11%), Apo B (-21% vs. -8%) e C-não-HDL (-27% vs. -10%). Os resultados para o C-HDL e TG, entre os dois grupos de tratamento, não foram significativamente diferentes. Adicionalmente, um número significativamente maior de doentes a tomar Orvatez 10/20 atingiu níveis de C-LDL  $< 2,6$  mmol/l, quando comparado com aqueles que tomaram atorvastatina 40 mg, 84% vs. 49%.

Num estudo controlado, referente à ezetimiba adicionada à atorvastatina vs a titulação de atorvastatina de modo a atingir níveis alvo mais baixos de C-LDL em doentes hipercolesterolémicos (estudo EZ-PATH - The Ezetimibe Plus Atorvastatin Versus Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients), 556 doentes com elevado risco cardiovascular, com níveis de C-LDL  $\geq 1,8$  mmol/l e  $\leq 4,1$  mmol/l, receberam atorvastatina 40 mg durante o mínimo de 4 semanas antes da aleatorização. Os doentes que não tinham níveis de C-LDL  $< 1,8$  mmol/l foram aleatoriamente distribuídos para tomar ezetimiba administrada concomitantemente com atorvastatina (equivalente a Orvatez 10/40) ou atorvastatina 80 mg durante 6 semanas.

Orvatez 10/40 foi significativamente mais efetivo do que duplicar a dose de atorvastatina para 80 mg, na redução adicional do C-total (-17% vs. -7%), C-LDL (-27% vs. -11%), Apo B (-18% vs. -8%), TG (-12% vs. -6%) e C-não-HDL (-23% vs. -9%). Os resultados para o C-HDL, entre os dois grupos de tratamento, não foram significativamente diferentes. Adicionalmente, um número significativamente maior de doentes a tomar Orvatez 10/40 atingiu níveis de C-LDL  $< 1,8$  mmol/l, quando comparado com aqueles que tomaram atorvastatina 80 mg, 74% vs. 32%.

Num estudo controlado com placebo, com a duração de 8 semanas, 308 doentes hipercolesterolémicos a tomar atorvastatina e que não atingiram o alvo de C-LDL definidos pelo National Cholesterol Education Program (NCEP) (alvo de C-LDL baseado nos valores iniciais de C-LDL e no risco de DCC) foram aleatoriamente distribuídos para tomar ezetimiba 10 mg ou placebo, adicionalmente à sua terapêutica em curso com atorvastatina.

Dos doentes que no início não tinham atingido o alvo de C-LDL (~83 %), significativamente mais doentes a tomar ezetimiba administrada concomitantemente com atorvastatina, atingiram o alvo de C-LDL, em comparação com os doentes a tomar placebo administrado concomitantemente com atorvastatina, respetivamente,

67% e 19%. A ezetimiba adicionada à terapêutica com atorvastatina reduziu o C-LDL de modo significativamente maior que o placebo adicionado à terapêutica com atorvastatina, respetivamente, 25% e 4%. A ezetimiba adicionada à terapêutica com atorvastatina também diminuiu significativamente o C-total, a Apo B e os TG, em comparação com o placebo adicionado à terapêutica com atorvastatina.

Num estudo controlado, com a duração de 12 semanas, de duas fases, 1539 doentes de alto risco cardiovascular e com níveis de C-LDL entre 2,6 e 4,1 mmol/l, a tomarem atorvastatina 10 mg diariamente, foram aleatoriamente distribuídos para tomar: atorvastatina 20 mg, rosuvastatina 10 mg, ou Orvatez 10/10. Após 6 semanas de tratamento (Fase I), os doentes a tomar atorvastatina 20 mg que falharam atingir o nível de C-LDL <2,6 mmol/l, foram alterados para atorvastatina 40 mg ou Orvatez 10/20 durante 6 semanas (Fase II), e doentes similares a tomar rosuvastatina 10 mg durante a Fase I foram alterados para rosuvastatina 20 mg ou Orvatez 10/20. As reduções no C-LDL e as comparações entre o grupo de Orvatez e os outros grupos de tratamento estão demonstradas na Tabela 5.

Tabela 5

Resposta ao Orvatez\* em doentes de alto risco com níveis iniciais de C-LDL entre 2,6 e 4,1 mmol/l a tomarem atorvastatina 10 mg diariamente

Tratamento	N	Percentagem da variação a partir dos valores iniciais†					
		C-Total	C-LDL	Apo B	TG‡	C-HDL	C-não-HDL
<b>Fase I</b>							
Alteração de atorvastatina 10 mg							
Orvatez 10/10	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Atorvastatina	480	-6,4§	-9,5§	-6,0¶	-3,9	-1,1	-8,1§
20 mg							
Rosuvastatina	939	-7,7§	-13,0§	-6,9#	-1,1	+1,1	-10,6§
<b>Fase II</b>							
Alteração de atorvastatina 20 mg							
Orvatez 10/20	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatina	124	-3,8 p	-6,9 p	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 p
40 mg							
Alteração de rosuvastatina 10 mg							
Orvatez 10/20	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatina	205	-4,5 p	-7,5 p	-4,1 p	-3,2 B	+0,8	-6,4 p
20 mg							

\* Administração concomitante de ezetimiba e atorvastatina equivalente a Orvatez 10/10 ou Orvatez 10/20

† M-Estimativa (baseado no método de Huber; 95% IC e valor de p foram obtidos através do ajuste de um modelo robusto de Regressão com termos para o tratamento e valores iniciais)

‡ Percentagem da média geométrica das variações a partir dos valores iniciais nos TG foram calculadas com base na on back-transformation via exponenciação do modelo baseado nas médias dos mínimos quadrados e expresso como (média geométrica - 1) multiplicado por 100

§  $p < 0,001$  vs. Orvatez 10/10

¶  $p < 0,01$  vs. Orvatez 10/10

#  $p < 0,05$  vs. Orvatez 10/10

♭  $p < 0,001$  vs. Orvatez 10/20

♮  $p < 0,05$  vs. Orvatez 10/20

A Tabela 5 não contém dados que comparem os efeitos de Orvatez 10/10 ou 10/20 para doses mais altas que atorvastatina 40 mg ou rosuvastatina 20 mg.

Num estudo controlado com placebo, referente à redução da isquemia miocárdica com uma redução agressiva do colesterol (estudo MIRACL -Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering), doentes com síndrome coronário agudo (enfarte do miocárdio sem ondas-Q ou angina instável) foram aleatoriamente distribuídos para tomar atorvastatina 80 mg/dia ( $n=1538$ ) ou placebo ( $n=1548$ ). O tratamento foi iniciado durante a fase aguda após admissão hospitalar e teve a duração de 16 semanas. O tratamento com atorvastatina 80 mg/dia originou uma redução de 16% ( $p=0.048$ ) no risco para a ocorrência do parâmetro de avaliação primário combinado: morte por qualquer causa, enfarte do miocárdio não fatal, paragem cardíaca com reanimação ou angina de peito com evidência de isquemia do miocárdio requerendo hospitalização. Este resultado foi devido principalmente a uma redução de 26% na re-hospitalização por angina de peito com evidência de isquemia do miocárdio ( $p=0,018$ ).

Orvatez contém atorvastatina. Num estudo controlado com placebo, o Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA), foi avaliado o efeito da atorvastatina 10 mg na DCC fatal e não fatal, em 10.305 doentes hipertensos, com idades compreendidas entre 40-80 anos, com níveis de C-Total  $\leq 6,5$  mmol/l e com pelo menos três fatores de risco cardiovascular. Os doentes foram seguidos durante uma duração média de 3,3 anos. A atorvastatina 10 mg reduziu significativamente ( $p < 0,001$ ) o risco relativo de: DCC fatal adicionado de EM não fatal em 36% (redução do risco absoluto = 1,1%); totalidade dos eventos cardiovasculares e procedimentos de revascularização em 20% (redução do risco absoluto = 1,9%) e eventos coronários totais em 29% (redução do risco absoluto = 1,4%).

Num estudo controlado com placebo, o Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), foi avaliado o efeito da atorvastatina 10 mg nos parâmetros de avaliação da doença cardiovascular (DCV) em 2838 doentes, com idades compreendidas entre 40-75 anos, com diabetes tipo 2, um ou mais fatores de risco cardiovascular, LDL  $\leq 4,1$  mmol/l e TG  $\leq 6,8$  mmol/l. Os doentes foram seguidos por uma duração média de 3,9 anos. A atorvastatina 10 mg reduziu significativamente ( $p < 0,05$ ): a taxa de eventos cardiovasculares major em 37% (redução do risco absoluto = 3,2%); o risco de AVC em 48% (redução do risco absoluto = 1,3%) e o risco de EM em 42% (redução do risco absoluto = 1,9%).

#### Prevenção de Eventos Cardiovasculares

Num estudo de ezetimiba/sinvastatina, multicêntrico, com distribuição aleatória, em dupla ocultação, com comparador ativo, foram incluídos 18.144 doentes até 10 dias após hospitalização por síndrome coronária aguda (SCA; seja enfarte agudo do miocárdio [EAM] ou angina instável [AI]). Todos os doentes foram aleatorizados na razão 1:1 para receber ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg ( $n=9067$ ) ou sinvastatina 40 mg ( $n=9077$ ) e seguidos durante uma mediana de 6,0 anos.



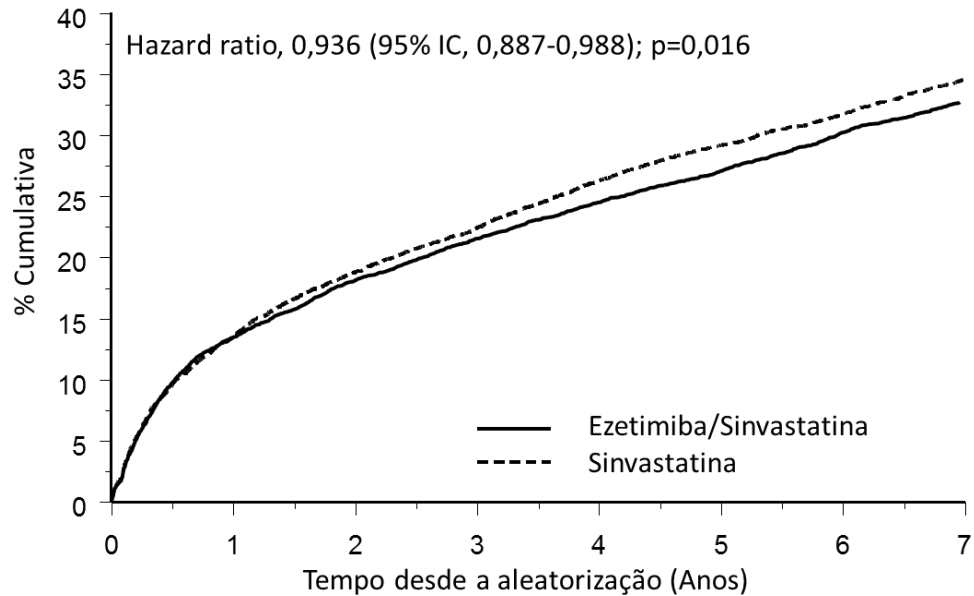
Os doentes tinham uma média de idades de 63,6 anos; 76% eram do sexo masculino, 84% eram caucasianos, e 27% eram diabéticos. O valor médio de C-LDL na altura do evento que qualificava para o estudo foi de 80 mg/dl (2,1 mmol/l) para os doentes em terapêutica hipolipemiante (n=6390) e 101 mg/dl (2,6 mmol/l) para aqueles sem terapêutica hipolipemiante prévia (n=11594). 34% dos doentes estavam em tratamento com estatinas antes da hospitalização pelo evento que os qualificou para o estudo. Ao fim de um ano, o C-LDL médio dos doentes que continuaram a terapêutica foi de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) para o grupo da ezetimiba/sinvastatina e 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) para o grupo da sinvastatina em monoterapia.

O parâmetro de avaliação primário combinado consistia em morte cardiovascular, eventos coronários major (definidos como enfarte de miocárdio não fatal, angina instável documentada que requereu hospitalização, ou qualquer procedimento de revascularização coronária que tenha ocorrido pelo menos 30 dias após a aleatorização do tratamento) e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal. O estudo demonstrou que o tratamento com ezetimiba/sinvastatina originou um benefício adicional na redução do parâmetro de avaliação primário combinado de morte cardiovascular, eventos coronários major e AVC não fatal, em comparação com a sinvastatina isoladamente (redução do risco relativo de 6,4%,  $p=0,016$ ). O parâmetro de avaliação primário ocorreu em 2.572 dos 9.067 doentes (taxa de Kaplan-Meier [KM] a 7 anos de 32,72%) no grupo de ezetimiba/sinvastatina e 2742 dos 9077 doentes (taxa de Kaplan-Meier [KM] a 7 anos de 34,67) no grupo de sinvastatina isoladamente (ver Figura 1 e Tabela 6). É esperado que o benefício adicional seja semelhante com a administração concomitante de ezetimiba e atorvastatina. A mortalidade total não foi alterada neste grupo de alto risco.

Houve um benefício global para todos os tipos de AVC; no entanto, houve um ligeiro aumento não significativo de AVC hemorrágico no grupo de ezetimiba/sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Não foi avaliado o risco de AVC hemorrágico para a ezetimiba coadministrada com estatinas de alta potência em estudos de longa duração.

O efeito do tratamento com ezetimiba/sinvastatina foi geralmente consistente com o global dos resultados em diversos subgrupos, incluindo sexo, idade, raça, história clínica de diabetes mellitus, valores lipídicos basais, terapêutica prévia com estatina, AVC prévio e hipertensão.

Figura 1: Efeito de ezetimiba/sinvastatina no parâmetro de avaliação primário combinado de morte cardiovascular, eventos coronários major e AVC não fatal



Indivíduos em risco		0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimiba/Sinvastatina		9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Sinvastatina		9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabela 6  
Eventos Cardiovasculares Major por Grupo de Tratamento em todos os Doentes Aleatorizados no IMPROVE-IT

Parâmetro	Ezetimiba/Sinvastatina 10/40 mg* (N=9067)		Sinvastatina 40 mg† (N=9077)		Hazard Ratio (95% IC)	Valor p
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Parâmetro de avaliação primário combinado (Morte cardiovascular, eventos coronários major e AVC não fatal)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Morte cardiovascular	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Evento coronário major						
EAM não fatal	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Angina instável documentada que requereu hospitalização	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Revascularização coronária após 30 dias	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107

AVC não fatal	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010
---------------	-----	-------	-----	-------	----------------------------	-------

- \* 6% tiveram titulação para ezetimiba/sinvastatina 10/80 mg.
- † 27% tiveram titulação para sinvastatina 80 mg.
- ‡ Estimativa de Kaplan-Meier a 7 anos.

#### Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

Um estudo em dupla ocultação, com distribuição aleatória, com duração de 12 semanas, foi realizado em doentes com diagnóstico clínico e/ou genotípico de HFHo. Os resultados foram analisados num subgrupo de doentes (n=36) a tomar atorvastatina 40 mg no início do tratamento. O aumento da dose de atorvastatina de 40 mg para 80 mg (n=12) produziu uma redução do C-LDL de 2% relativamente ao valor inicial com atorvastatina 40 mg. A administração concomitante de ezetimiba e atorvastatina equivalente a Orvatez (combinação de 10/40 e 10/80, n=24), produziu uma redução de C-LDL de 19% relativamente ao valor inicial com atorvastatina 40 mg. Nos doentes a quem foi administrado ezetimiba e atorvastatina concomitantemente equivalente a Orvatez (10/80, n=12), observou-se uma redução do C-LDL de 25% relativamente ao valor inicial com atorvastatina 40 mg.

Após o término do estudo de 12 semanas, os doentes elegíveis (n=35), que estavam a tomar atorvastatina 40 mg inicialmente, foram designados para a administração concomitante de ezetimiba e atorvastatina equivalente a Orvatez 10/40 para um adicional de até 24 meses. Após, pelo menos, 4 semanas de tratamento, a dose de atorvastatina pode ser duplicada para uma dose máxima de 80 mg. No final dos 24 meses, o Orvatez (combinação de 10/40 e 10/80) produziu uma redução do C-LDL que foi consistente com o observado no estudo de 12 semanas.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Orvatez em todos os subgrupos da população pediátrica, no tratamento da hipercolesterolemia e hiperlipidemia mista (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

##### Orvatez

Orvatez demonstrou ser bioequivalente à administração concomitante das doses correspondentes aos comprimidos de ezetimiba e atorvastatina.

##### Absorção

##### Orvatez

Os efeitos de uma refeição rica em gorduras na farmacocinética da ezetimiba e atorvastatina quando administrado na forma de comprimidos de Orvatez são comparáveis aos reportados para os comprimidos individuais.

##### Ezetimiba

Após administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e extensivamente conjugada para formar um glucuronido fenólico farmacologicamente ativo (glucuronido de ezetimiba). A média das concentrações plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub>) ocorre no período de 1 a 2 horas para o glucuronido de ezetimiba e no período de 4 a 12 horas para a ezetimiba. A biodisponibilidade absoluta da ezetimiba

não pode ser determinada, uma vez que o composto é virtualmente insolúvel em meio aquoso apropriado para injeção.

A administração concomitante de alimentos (refeições ricas em gorduras ou sem gorduras) não teve qualquer efeito na biodisponibilidade oral da ezetimiba, quando administrado como comprimidos de 10 mg.

#### Atorvastatina

A atorvastatina é rapidamente absorvida após administração oral; as concentrações plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub>) ocorrem dentro de 1 a 2 horas. O grau de absorção aumenta em proporção com a dose de atorvastatina. Após a administração oral, a biodisponibilidade dos comprimidos revestidos por película de atorvastatina é de 95% a 99% quando comparada com a solução oral. A biodisponibilidade absoluta da atorvastatina é aproximadamente 12% e a disponibilidade sistémica da atividade de inibição da redutase da HMG-CoA é aproximadamente 30%. A reduzida disponibilidade sistémica é atribuída à depuração pré-sistémica na mucosa gastrointestinal e/ou ao metabolismo hepático de primeira passagem.

#### Distribuição

##### Ezetimiba

A ezetimiba e o glucuronido de ezetimiba ligam-se às proteínas plasmáticas humanas, respetivamente, em 99,7 % e 88 a 92 %.

#### Atorvastatina

O volume médio de distribuição da atorvastatina é aproximadamente 381 l. A atorvastatina liga-se às proteínas plasmáticas em  $\geq 98\%$ .

#### Biotransformação

##### Ezetimiba

A ezetimiba é metabolizada principalmente no intestino delgado e no fígado através da conjugação em glucuronido (reação de fase II) com subsequente excreção biliar. Em todas as espécies estudadas foi observado um metabolismo oxidativo mínimo (reação de fase I). A ezetimiba e o glucuronido de ezetimiba são os principais compostos derivados do fármaco detetados no plasma, constituindo aproximadamente 10 a 20 % e 80 a 90 % do fármaco total no plasma, respetivamente. Tanto a ezetimiba como o glucuronido de ezetimiba são eliminados lentamente do plasma, evidenciando-se significativa recirculação entero-hepática. A semivida da ezetimiba e do glucuronido de ezetimiba é de aproximadamente 22 horas.

#### Atorvastatina

A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 em derivados orto- e parahidroxilados e em vários produtos de beta-oxidação. Para além de outras vias estes produtos são ainda metabolizados por glucuronidação. In vitro, a inibição da redutase da HMG-CoA pelos metabolitos orto- e para-hidroxilados é equivalente à da atorvastatina. Cerca de 70% da atividade de inibição da redutase da HMG-CoA é atribuída aos metabolitos ativos.

#### Eliminação

##### Ezetimiba

Após administração oral de <sup>14</sup>C-ezetimiba (20 mg) a seres humanos, a ezetimiba total representou aproximadamente 93 % da radioatividade total no plasma. Durante um período de colheita de 10 dias, foram detetados aproximadamente 78 % e 11 %

da radioatividade administrada, respetivamente, nas fezes e na urina. Após 48 horas, os níveis de radioatividade não eram detetáveis no plasma.

#### Atorvastatina

A atorvastatina é principalmente eliminada na bÍlis após metabolismo hepático e/ou extra-hepático. O fármaco, contudo, não parece sofrer recirculação enterohepática significativa. A semivida média de eliminação plasmática da atorvastatina no ser humano é de aproximadamente 14 horas. A semivida da atividade de inibição da redutase da HMG-CoA é aproximadamente de 20 a 30 horas, devido ao contributo dos metabolitos ativos.

A atorvastatina é um substrato para transportadores de captação hepática e transportador polipéptico aniónico orgânico 1B1 (OATP1B1) e 1B3 (OATP1B3). Os metabolitos da atorvastatina são substratos para OATP1B1. A atorvastatina está também identificada como substrato dos transportadores de efluxo da proteína de múltipla resistência a fármacos 1 (MDR1) e da Proteína de Resistência do Cancro da Mama (BCRP), o que pode limitar a absorção intestinal e a excreção biliar da atorvastatina.

#### População pediátrica

##### Ezetimiba

As farmacocinéticas da ezetimiba são semelhantes entre crianças  $\geq 6$  anos e adultos. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis na população pediátrica  $<6$  anos de idade. A experiência clínica em doentes pediátricos e adolescentes inclui doentes com HFHo, HfHe, ou com sitosterolemia.

#### Atorvastatina

Num estudo aberto, de 8 semanas, estadio de Tanner 1 (n=15) e estadio de Tanner 2 (n=24), doentes pediátricos (entre os 6-17 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica e nível basal de C-LDL  $\geq 4$  mmol/l foram tratados com 5 ou 10 mg de comprimidos para mastigar ou 10 ou 20 mg de comprimidos revestidos por película de atorvastatina uma vez ao dia, respetivamente. O peso corporal foi a única covariável significativa no modelo farmacocinético da população de atorvastatina. A depuração oral aparente da atorvastatina em indivíduos pediátricos parece ser similar à dos adultos quando comparada numa escala alométrica de peso corporal. Foram observadas diminuições consistentes de C-LDL e Colesterol Total durante o intervalo de exposição à atorvastatina e o-hidroxiatorvastatina.

#### Idosos

##### Ezetimiba

As concentrações plasmáticas da ezetimiba total são cerca de 2 vezes superiores nos idosos ( $\geq 65$  anos) em relação às dos jovens (18 a 45 anos). A redução do C-LDL e o perfil de segurança são comparáveis entre os indivíduos idosos e mais jovens tratados com ezetimiba.

#### Atorvastatina

As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos são mais elevadas nos idosos saudáveis que nos adultos jovens enquanto que os efeitos lipídicos são comparáveis aos observados em populações de doentes mais jovens.

#### Compromisso hepático

##### Ezetimiba

Após a administração de uma dose única de 10 mg de ezetimiba, a AUC média para a ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,7 vezes em doentes com insuficiência hepática ligeira (pontuação de 5 ou 6 na escala de Child Pugh), em comparação com os indivíduos saudáveis. Num estudo com duração de 14 dias, com doses múltiplas (10 mg por dia) realizado em doentes com insuficiência hepática moderada (pontuação entre 7 e 9 na escala de Child Pugh), a AUC média para a ezetimiba total aumentou aproximadamente 4 vezes no Dia 1 e no Dia 14, em comparação com os indivíduos saudáveis. Não é necessário qualquer ajuste posológico para doentes com insuficiência hepática ligeira. Devido ao desconhecimento de efeitos da exposição aumentada à ezetimiba em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave (pontuação > 9 na escala de Child Pugh), a ezetimiba não é recomendada nestes doentes (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Atorvastatina

As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos estão aumentados acentuadamente (cerca de 16 vezes na C<sub>max</sub> e cerca de 11 vezes na AUC) nos doentes com doença hepática alcoólica crónica (Child-Pugh B).

#### Compromisso renal

##### Ezetimiba

Após a administração de uma dose única de 10 mg de ezetimiba a doentes com doença renal grave (n=8; ClCr média ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a AUC média para a ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vezes, em comparação com os indivíduos saudáveis (n=9).

Um doente adicional envolvido neste estudo (transplantado renal e polimedicado, incluindo ciclosporina) apresentou uma exposição 12 vezes superior à ezetimiba total.

#### Atorvastatina

A doença renal não tem influência nas concentrações plasmáticas ou efeitos lipídicos da atorvastatina e dos seus metabolitos ativos.

#### Sexo

##### Ezetimiba

As concentrações plasmáticas para a ezetimiba total são ligeiramente superiores (aproximadamente 20 %) nas mulheres em relação aos homens. A redução no C-LDL e o perfil de segurança são comparáveis entre homens e mulheres tratados com ezetimiba.

#### Atorvastatina

As concentrações de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos nas mulheres são diferentes das registadas nos homens (mulheres: cerca de 20% mais elevadas para C<sub>max</sub> e cerca de 10% mais baixas para AUC). Estas diferenças não tiveram significado clínico, não resultando em diferenças clinicamente significativas nos efeitos lipídicos entre homens e mulheres.

#### Polimorfismo do SLC01B1

##### Atorvastatina

A captação hepática de todos os inibidores da redutase da HMG-CoA, incluindo a atorvastatina, envolve o transportador OATP1B1. Em doentes com polimorfismo do SLC01B1, existe um risco de exposição acrescida a atorvastatina, que pode levar a um aumento do risco de rabdomiólise (ver secção 4.4). Polimorfismo no gene que

codifica o OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) está associado a um aumento de exposição (AUC) a atorvastatina 2,4 vezes superior ao dos indivíduos sem esta variante do genótipo (c.521TT). Nestes doentes também é possível um compromisso genético da captação hepática da atorvastatina. São desconhecidas as possíveis consequências sobre a eficácia.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Orvatez

Em estudos com a duração de 3 meses de administração concomitante de ezetimiba e atorvastatina, efetuados em ratos e cães, os efeitos tóxicos observados foram essencialmente os normalmente associados às estatinas. Os achados histopatológicos típicos das estatinas foram limitados ao fígado. Alguns dos efeitos tóxicos foram mais pronunciados do que os observados durante o tratamento com estatinas em monoterapia. Este facto é atribuído às interações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas na sequência da administração concomitante.

A administração concomitante de ezetimiba e atorvastatina em ratos fêmeas prenhes indicou um aumento relacionado com o artigo em teste na variação esquelética "ossificação reduzida do esterno" no grupo de dose alta (1000/108,6 mg/kg) de ezetimiba/atorvastatina. Tal pode estar relacionado com a diminuição observada no peso corporal fetal. Foram observadas em coelhas prenhes uma incidência baixa de deformações esqueléticas (fusão do esterno, fusão de vértebras caudais e alteração assimétrica do esterno).

Numa série de ensaios in vivo e in vitro, a ezetimiba administrado isoladamente ou em administração concomitante com atorvastatina, não evidenciou potencial genotóxico.

#### Ezetimiba

Os estudos de toxicidade crónica da ezetimiba realizados em animais, não identificaram quaisquer órgãos-alvo para efeitos tóxicos. Nos cães tratados durante quatro semanas com ezetimiba ( $\geq 0,03$  mg/kg/dia), a concentração de colesterol na vesícula biliar aumentou entre 2,5 a 3,5 vezes. Contudo, num estudo com duração de um ano em que se administrou a cães uma dose até 300 mg/kg/dia, não se observou aumento da incidência de colelitíase ou outros efeitos hepatobiliares. Desconhece-se a relevância destes resultados para a espécie humana. Não se pode excluir um risco litogénico associado à utilização terapêutica da ezetimiba.

Os testes de carcinogenicidade a longo prazo da ezetimiba foram negativos.

A ezetimiba não teve efeito na fertilidade de ratos machos ou fêmeas, não foi teratogénico em ratos ou coelhos e não afetou o desenvolvimento pré-natal ou pós-natal. A ezetimiba atravessou a barreira placentária em ratos e coelhos fêmeas prenhes aos quais se administraram doses múltiplas de 1000 mg/kg/dia.

#### Atorvastatina

O potencial mutagénico e clastogénico da atorvastatina foi negativo numa bateria de 4 testes in vitro e em 1 ensaio in vivo. A atorvastatina não demonstrou ser carcinogénica em ratos mas, doses mais elevadas em ratinhos (resultando em 6 a 11 vezes a AUC<sub>0-24h</sub>, alcançada em humanos com a dose mais alta recomendada), demonstraram adenomas hepatocelulares em machos e carcinomas hepatocelulares nas fêmeas. Estudos experimentais em animais evidenciaram que os inibidores da

redutase da HMG-CoA, podem afetar o desenvolvimento de embriões ou fetos. Em ratos, coelhos e cães, a atorvastatina não teve efeito na fertilidade e não demonstrou ser teratogênica, no entanto, quando administrada em dose materna tóxica, foi observada toxicidade fetal em ratos e coelhos. Durante a exposição da figura materna a altas doses de atorvastatina, o desenvolvimento das crias dos ratos foi atrasado e a sobrevivência pós-natal diminuída. Nos ratos, existe evidência de transferência placentária. Nos ratos, as concentrações plasmáticas de atorvastatina são similares às do leite. Não se conhece se a atorvastatina ou os seus metabolitos são excretados no leite materno.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido  
Camada de Ezetimiba  
Croscarmelose sódica  
Lactose mono-hidratada  
Estearato de magnésio  
Celulose, microcristalina  
Povidona  
Laurilsulfato de sódio

Camada de Atorvastatina  
Celulose microcristalina  
Lactose mono-hidratada  
Hidroxipropilcelulose  
Croscarmelose sódica  
Polissorbato 80  
Carbonato de cálcio  
Estearato de magnésio  
Sílica, coloidal anidra

Revestimento por película  
Hipromelose  
Macrogol 8000  
Dióxido de titânio (E171)  
Talco

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger do oxigénio.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente



Orvatez 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg e 10 mg/40 mg  
Embalagens de 10, 30, 90 e 100 comprimidos revestidos por película em blisters de purga de azoto de alumínio/alumínio (cavidade de oPA-Al-PVC com tampa de Al).

Embalagens de 30 x 1 e 45 x 1 comprimidos revestidos por película em dose unitária, em blisters de purga de azoto de alumínio/alumínio (cavidade de oPA-Al-PVC com tampa de Al).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Interbial - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugal

### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de Registo: 5628466 – 10 comprimidos revestidos por película, 10 mg + 10 mg, blister

Nº de Registo: 5628458 – 30 comprimidos revestidos por película, 10 mg + 10 mg, blister

Nº de Registo: 5628664 – 10 comprimidos revestidos por película, 10 mg + 20 mg, blister

Nº de Registo: 5628672 – 30 comprimidos revestidos por película, 10 mg + 20 mg, blister

Nº de Registo: 5628730 – 10 comprimidos revestidos por película, 10 mg + 40 mg, blister

Nº de Registo: 5628748 – 30 comprimidos revestidos por película, 10 mg + 40 mg, blister

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de novembro de 2014

Data da última renovação: 22 de março de 2019

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

