

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma 10 mg + 10 mg, cápsulas  
Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma 20 mg + 10 mg, cápsulas  
Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma 40 mg + 10 mg, cápsulas

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma 10 mg + 10 mg, cápsulas  
Cada cápsula contém 10 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica tri-hidratada) e 10 mg de ezetimiba.

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma 20 mg + 10 mg, cápsulas  
Cada cápsula contém 20 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica tri-hidratada) e 10 mg de ezetimiba.

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma 40 mg + 10 mg, cápsulas  
Cada cápsula contém 20 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica tri-hidratada) e 10 mg de ezetimiba.

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma de 10 mg + 10 mg contém 13 mg de sacarose.

Cada cápsula Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma de 20 mg + 10 mg contém 26 mg de sacarose.

Cada cápsula Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma de 40 mg + 10 mg contém 51,5 mg de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma 10 mg + 10 mg, cápsulas:  
Cápsula de gelatina não marcada, de fecho automático, tamanho 0, com revestimento de cor castanha e corpo amarelo, preenchida com grânulos e um comprimido. O comprimento da cápsula é de aproximadamente 21,7 mm.

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma 20 mg + 10 mg, cápsulas:  
Cápsula de gelatina não marcada, de fecho automático, tamanho 0, com revestimento de cor castanha avermelhada e corpo amarelo, preenchida com grânulos e um comprimido. O comprimento da cápsula é de aproximadamente 21,7 mm.

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma 40 mg + 10 mg, cápsulas:

Cápsula de gelatina não marcada, de fecho automático, tamanho 0, com revestimento de cor castanha escura e corpo amarelo, preenchida com grânulos e um comprimido. O comprimento da cápsula é de aproximadamente 21,7 mm.

#### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

##### 4.1 Indicações terapêuticas

As cápsulas de Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma estão indicadas como adjuvantes à dieta como terapia de substituição no tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária, incluindo hipercolesterolemia familiar (variante heterozigótica) ou hiperlipidemia combinada (mista), já controlados com as substâncias individuais administradas simultaneamente no mesmo nível de dosagem que na combinação de dose fixa, mas como produtos separados.

##### 4.2 Posologia e modo de administração

###### Posologia

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma é indicado para doentes adultos cuja hipercolesterolemia se encontra adequadamente controlada com medicamentos monocomponentes administrados separadamente, com as mesmas doses da associação recomendada.

O paciente deve respeitar uma dieta hipolipemiante adequada e deve continuar com essa dieta durante o tratamento com Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma.

A dose diária recomendada é uma cápsula da dosagem determinada com ou sem alimentos.

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma não é adequado para terapia inicial. O início do tratamento ou o ajuste da dose, se necessário, devem ser realizados apenas com os monocomponentes e, depois do ajuste das doses apropriadas, é possível a mudança para a combinação de dose fixa da dosagem apropriada.

###### Coadministração com sequestrantes de ácidos biliares

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma deve ser tomado  $\geq 2$  horas antes ou  $\geq 4$  horas depois da administração de um sequestrante de ácido biliar.

###### Coadministração com outros medicamentos

Em doentes a tomar os agentes antivirais da hepatite C elbasvir/grazoprevir ou letermovir para profilaxia por infeção por citomegalovírus concomitantemente com atorvastatina, a dose de atorvastatina não deve exceder 20 mg/dia (ver as secções 4.4 e 4.5).

Não se recomenda a utilização de atorvastatina em doentes a tomar letermovir coadministrado com ciclosporina (ver as secções 4.4 e 4.5).

###### Idosos

Não é necessário um ajuste da dose em idosos (ver a secção 5.2).

###### População pediátrica

A segurança e eficácia de Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma em crianças e adolescentes com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas (ver a secção 5.1). Não há dados disponíveis.

#### Compromisso hepático

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh >7, ver as secções 4.4 e 5.2). Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma é contraindicado em doentes com doença hepática ativa (ver a secção 4.3).

#### Insuficiência renal

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver a secção 5.2).

#### Modo de administração

Para uso oral.

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma pode ser administrado em dose única a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos.

### 4.3 Contraindicações

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma é contraindicado:

- em pacientes com hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos -
  - excipientes listados na secção 6.1.
  - em pacientes com doença hepática ativa ou inexplicável, elevações persistentes nas transaminases séricas superiores a 3 vezes o limite superior do normal (LSN) durante a gravidez e amamentação e em mulheres férteis que não usem medidas contraceptivas apropriadas (ver a secção 4.6).
- em doentes tratados com antivirais da hepatite C glecaprevir/pibrentasvir.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Miopatia/Rabdomiólise

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

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma contém atorvastatina. A atorvastatina, como outros inibidores da HMG-CoA redutase, pode, raramente, afetar o músculo esquelético e causar mialgia, miosite e miopatia, podendo desenvolver-se em rabdomiólise, uma condição potencialmente fatal caracterizada por níveis marcadamente elevados de creatina fosfoquinase (CPK) (>10 vezes o LSN), mioglobulinemia e mioglobulinúria, que podem conduzir a insuficiência renal.

#### Antes do tratamento

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma deve ser prescrito com cautela em pacientes com fatores predisponentes para rabdomiólise. O nível de CPK deve ser medido antes de se iniciar o tratamento nas seguintes situações:

- insuficiência renal

- hipotireoidismo
- histórico pessoal ou familiar de distúrbios musculares hereditários
- histórico prévio de toxicidade muscular com estatina ou fibrato
- histórico prévio de doença hepática e/ou em caso de consumo substancial de álcool em idosos (idade >70 anos), a necessidade de tal medida deve ser considerada, de acordo com a presença de outros fatores predisponentes para rabdomiólise
- situações em que pode ocorrer um aumento nos níveis plasmáticos, como interações (ver a secção 4.5) e populações especiais, incluindo subpopulações genéticas (ver a secção 5.2)

Em tais situações, o risco de tratamento deve ser considerado em relação a um possível benefício, recomendando-se a monitorização clínica.

Se os níveis de CPK forem significativamente elevados (>5 vezes o LSN) na linha de base, o tratamento não deve ser iniciado.

#### Medição da creatina fosfoquinase

A creatina fosfoquinase (CPK) não deve ser medida depois de exercícios extenuantes ou na presença de uma causa alternativa plausível para o aumento da CPK, uma vez que isso dificulta a interpretação do valor.

Se os níveis de CPK forem significativamente elevados na linha de base (>5 vezes o LSN), os níveis devem ser medidos novamente entre 5 e 7 dias depois para confirmar os resultados.

#### Durante o tratamento

- Os pacientes devem ser solicitados a relatar prontamente dor muscular, câibras ou fraqueza, sobretudo se acompanhadas de mal-estar ou febre.
- Se tais sintomas ocorrerem enquanto um paciente estiver a receber tratamento com Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma, os seus níveis de CPK deverão ser medidos. Se esses níveis forem significativamente elevados (> 5 vezes o LSN), o tratamento deve ser interrompido.
- Se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário, mesmo que os níveis de CPK aumentem para  $\leq 5$  vezes o LSN, deve-se considerar a descontinuação do tratamento.
- Se os sintomas desaparecerem e os níveis de CPK voltarem ao normal, a reintrodução da atorvastatina ou a introdução de outro produto que contém estatina pode ser considerada na dose mais baixa e com monitoramento rigoroso.
- Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma deve ser descontinuado se ocorrer uma elevação clinicamente significativa dos níveis de CPK (>10 vezes o LSN) ou se houver suspeita ou diagnóstico de rabdomiólise.
- Houve relatos muito raros de miopatia necrosante imunomediada (MNIM) durante ou depois do tratamento com algumas estatinas. A MNIM é clinicamente caracterizada por fraqueza muscular proximal persistente e creatina quinase sérica elevada, que persistem apesar da descontinuação do tratamento com estatina, anticorpo anti-HMG-CoA redutase positivo e melhoria com agentes imunossupressores.

#### Tratamento concomitante com outros medicamentos

Devido ao componente atorvastatina de Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma, o risco de rabdomiólise aumenta quando Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma é administrado concomitantemente com certos medicamentos que podem aumentar a

concentração plasmática de atorvastatina, tais como inibidores potentes do CYP3A4 ou proteínas de transporte (por exemplo ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inibidores da protease do VIH, incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). O risco de miopatia também pode aumentar com o uso concomitante de gemfibrozil e outros derivados do ácido fíbrico, antivirais para o tratamento da hepatite C (VHC) (por exemplo, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina ou ezetimiba. Se possível, devem ser consideradas terapias alternativas (que não interajam) em vez desses medicamentos. (ver a secção 4.8.)

Nos casos em que a coadministração desses medicamentos com Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma seja necessária, o benefício e o risco do tratamento simultâneo devem ser cuidadosamente considerados. Quando os pacientes estão a receber medicamentos que aumentam a concentração plasmática de atorvastatina, recomenda-se uma dose máxima mais baixa de Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma. Além disso, no caso de inibidores potentes do CYP3A4, deve considerar-se uma dose inicial mais baixa de atorvastatina e recomenda-se uma monitorização clínica adequada destes pacientes (ver a secção 4.5).

A atorvastatina não deve ser coadministrada com formulações sistémicas de ácido fusídico ou no prazo de 7 dias depois da interrupção do tratamento com ácido fusídico. Nos pacientes em que o uso de ácido fusídico sistémico é considerado essencial, o tratamento com estatina deve ser interrompido durante toda a duração do tratamento com ácido fusídico. Houve relatos de rabdomiólise (incluindo algumas fatalidades) em pacientes que receberam ácido fusídico e estatinas em combinação (ver a secção 4.5). O paciente deve ser aconselhado a procurar imediatamente aconselhamento médico se sentir algum sintoma de fraqueza, dor ou sensibilidade muscular.

A terapia com estatina pode ser reintroduzida sete dias depois da última dose de ácido fusídico.

Em circunstâncias excepcionais, se necessário ácido fusídico sistémico prolongado, por exemplo para o tratamento de infeções graves, a necessidade de coadministração de Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma e ácido fusídico deve ser considerada apenas caso a caso e sob supervisão médica rigorosa.

#### Enzimas hepáticas

Em ensaios controlados de administração concomitante em pacientes que receberam ezetimiba com estatina, observaram-se elevações consecutivas nas transaminases ( $\geq 3$  vezes o LSN) (ver a secção 4.8).

Os testes de função hepática devem ser realizados antes do início do tratamento e posteriormente de forma periódica. Os pacientes que desenvolvem sinais ou sintomas sugestivos de lesão hepática devem realizar testes de função hepática. Os pacientes que desenvolvem níveis aumentados de transaminase devem ser monitorizados até que a(s) anormalidade(s) seja(m) resolvida(s). Se persistir um aumento nas transaminases superior a 3 vezes o LSN, recomenda-se a redução da dose ou a suspensão de Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma.

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma deve ser usado com cautela em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou têm um histórico de doença hepática.

#### Compromisso hepático

Devido aos efeitos desconhecidos do aumento da exposição à ezetimiba em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, não se recomenda Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma (ver a secção 5.2).

#### Fibratos

Não foi comprovada a segurança e eficácia da ezetimiba administrada com fibratos. Por conseguinte, não se recomenda o tratamento concomitante com Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma (ver a secção 4.5).

#### Ciclosporina

Deve-se ter cuidado ao iniciar Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma no ajuste da ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitorizadas em pacientes que recebem Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma e ciclosporina (ver a secção 4.5).

#### Anticoagulantes

Se Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma for adicionado à varfarina, outro anticoagulante de cumarina ou fluindiona, a Razão Normalizada Internacional (RNI) deverá ser monitorizada adequadamente (ver a secção 4.5).

#### Doença pulmonar intersticial

Foram notificados casos excepcionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, sobretudo com terapia a longo prazo (ver a secção 4.8). As características de manifestação podem incluir dispneia, tosse improdutiva e deterioração da saúde geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de que um paciente tenha desenvolvido doença pulmonar intersticial, a terapia com estatinas deve ser descontinuada.

#### Diabetes mellitus

Algumas provas sugerem que as estatinas, como classe, aumentam a glicose no sangue e, em alguns pacientes, com alto risco de diabetes futuro, podem produzir um nível de hiperglicemia, em cujo caso é apropriado um cuidado diabético formal. Este risco, no entanto, é compensado pela redução do risco vascular com estatinas, pelo que não deve ser um motivo para interromper o tratamento com estatinas. Pacientes em risco (glicemia em jejum 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicédeos elevados, hipertensão) devem ser monitorizados clínica e bioquimicamente, de acordo com as diretrizes nacionais.

#### Excipientes

Este medicamento contém sacarose como esferas de açúcar. Cada cápsula Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma de 10 mg + 10 mg contém 13 mg, cada cápsula Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma de 20 mg + 10 mg contém 26 mg e cada cápsula Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma de 40 mg + 10 mg contém 51,5 mg de sacarose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente "isento de sódio".

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

##### Interações farmacodinâmicas

A atorvastatina, um componente de Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma, é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e é um substrato dos transportadores hepáticos, polipeptídeo transportador de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1) e transportador 1B3 (OATP1B3). Os metabólitos da atorvastatina são substratos do OATP1B1. A atorvastatina também é identificada como um substrato dos transportadores de efluxo da glicoproteína-P (gp-P) e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), o que pode limitar a absorção intestinal e a depuração biliar da atorvastatina (ver a secção 5.2). A administração concomitante de medicamentos inibidores do CYP3A4 ou proteínas de transporte pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de atorvastatina e a um risco aumentado de miopatia. O risco também pode aumentar com a administração concomitante de atorvastatina com outros medicamentos com potencial para induzir miopatia, tais como derivados do ácido fíbrico e ezetimiba (ver a secção 4.4).

##### Interações farmacocinéticas

###### Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma

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

###### Efeitos de outros medicamentos sobre Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma

###### Ezetimiba

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

**Colestiramina:** A administração concomitante de colestiramina diminuiu aproximadamente 55% a área média sob a curva (AUC) da ezetimiba total (ezetimiba + glucuronida ezetimiba). A redução incremental do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) devido ao acrescento de Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma à colestiramina pode ser diminuída por essa interação (ver a secção 4.2).

**Ciclosporina:** num estudo realizado com oito pacientes de pós-transplante renal com depuração da creatinina de > 50 ml/min numa dose estável de ciclosporina, uma dose única de 10 mg de ezetimiba resultou num aumento de 3,4 vezes (variação de 2,3 a 7,9 vezes) na AUC média da ezetimiba total comparada com uma população de controlo saudável, recebendo só ezetimiba, de outro estudo (n=17). Num estudo diferente, um paciente com transplante renal e insuficiência renal grave, que estava a receber ciclosporina e vários outros medicamentos, demonstrou uma exposição 12 vezes maior à ezetimiba total comparado com os controlos simultâneos que receberam só ezetimiba. Num estudo cruzado de dois períodos 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%

na AUC da ciclosporina (variação de 10% de diminuição a 51% de aumento) em comparação com uma dose única de 100 mg de apenas ciclosporina. Não se realizou um estudo controlado sobre o efeito da ezetimiba coadministrada na exposição à ciclosporina em pacientes com transplante renal. Deve-se tomar cuidado ao iniciar ezetimiba no ajuste da ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitorizadas em pacientes que recebem Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma e ciclosporina (ver a secção 4.4).

Fibratos: A administração concomitante de fenofibrato ou gemfibrozil aumentou modestamente as concentrações totais de ezetimiba (aproximadamente 1,5 e 1,7 vezes, respetivamente). Embora esses aumentos não sejam considerados clinicamente significativos, não se recomenda a coadministração de Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma com fibratos.

#### Atorvastatina

Inibidores do CYP3A4: Demonstrou-se que potentes inibidores do CYP3A4 levam a concentrações marcadamente aumentadas de atorvastatina (ver a Tabela 1 e as informações específicas abaixo). A coadministração de potentes inibidores do CYP3A4 (por exemplo ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, alguns antivirais utilizados no tratamento do VHC (por exemplo elbasvir/grazoprevir) e inibidores da protease do VIH, incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) devem ser evitados, se possível. Nos casos em que a coadministração destes medicamentos com atorvastatina não pode ser evitada, devem ser consideradas doses iniciais mais baixas e máximas de atorvastatina e recomenda-se uma monitorização clínica adequada do paciente (ver a Tabela 1).

Inibidores moderados do CYP3A4 (por exemplo eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazol) podem aumentar as concentrações plasmáticas de atorvastatina (ver a Tabela 1). Observou-se um risco aumentado de miopatia com o uso de eritromicina em combinação com estatinas. Não se realizaram estudos de interação para avaliar os efeitos da amiodarona ou verapamil na atorvastatina. Sabe-se que tanto amiodarona e verapamil inibem a atividade do CYP3A4 e a coadministração com atorvastatina pode resultar num aumento da exposição à atorvastatina. Por conseguinte, uma dose máxima mais baixa de atorvastatina deve ser considerada e recomenda-se a monitorização clínica apropriada do paciente quando usada concomitantemente com inibidores moderados do CYP3A4. Recomenda-se uma monitorização clínica adequada depois do início ou ajuste da dose do inibidor.

Inibidores da proteína resistente ao cancro da mama (BCRP): A administração concomitante de produtos que são inibidores do BCRP (por exemplo elbasvir e grazoprevir) pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de atorvastatina e a um risco aumentado de miopatia; por conseguinte, deve considerar-se um ajuste da dose de atorvastatina, em função da dose prescrita. A administração concomitante de elbasvir e grazoprevir com atorvastatina aumenta as concentrações plasmáticas de atorvastatina 1,9 vezes (ver a Tabela 1); por conseguinte, a dose de Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma não deve exceder 20 mg + 10 mg por dia em doentes que recebem medicamentos concomitantes com produtos que contêm elbasvir ou grazoprevir (ver as secções 4.2 e 4.4).

Indutores do citocromo P450 3A4: A administração concomitante de atorvastatina com indutores do citocromo P450 3A4 (por exemplo efavirenz, rifampicina, hipericão) pode levar a reduções variáveis nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. Devido ao mecanismo de interação dupla da rifampicina (indução do citocromo P450 3A4 e inibição do transportador de captação de hepatócitos OATP1B1), recomenda-se a coadministração simultânea de atorvastatina com rifampicina, pois a administração retardada de atorvastatina depois da administração de rifampicina foi associada a uma redução significativa nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. Contudo, desconhece-se o efeito da rifampicina nas concentrações de atorvastatina nos hepatócitos e, se não for possível evitar a administração concomitante, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à eficácia.

Inibidores de transporte: Inibidores das proteínas de transporte podem aumentar a exposição sistêmica da atorvastatina. A ciclosporina e o letermovir são ambos inibidores de transportadores envolvidos na eliminação da atorvastatina, por exemplo OATP1B1/1B3, gp-P e BCRP levando a um aumento da exposição sistêmica da atorvastatina (ver a Tabela 1). Não se conhece o efeito da inibição dos transportadores de captação hepática na exposição à atorvastatina nos hepatócitos. Se a administração concomitante não puder ser evitada, recomenda-se uma redução da dose e monitorização clínica da eficácia (ver a Tabela 1).

Não se recomenda a utilização de atorvastatina em doentes que tomam letermovir coadministrado com ciclosporina (ver a secção 4.4).

Gemfibrozil/derivados de ácido fíbrico: O uso isolado de fibratos está ocasionalmente associado a eventos musculares, incluindo rabdomiólise. O risco desses eventos pode ser aumentado com o uso concomitante de derivados do ácido fíbrico e atorvastatina. Se não for possível evitar a administração concomitante, deve ser utilizada a dose mais baixa de atorvastatina para atingir o objetivo terapêutico e os pacientes devem ser adequadamente monitorizados (ver a secção 4.4).

Ezetimiba: O uso isolado da ezetimiba está associado a eventos musculares, incluindo rabdomiólise. O risco desses eventos pode, portanto, ser aumentado com o uso concomitante de ezetimiba e atorvastatina. Recomenda-se a monitorização clínica adequada desses pacientes.

Colestipol: As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabólitos ativos foram mais baixas (aproximadamente 25%) quando colestipol foi coadministrado com atorvastatina. Contudo, os efeitos lipídicos foram maiores quando a atorvastatina e o colestipol foram coadministrados do que quando qualquer medicamento foi administrado isoladamente.

Ácido fusídico: O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode aumentar pela administração concomitante de ácido fusídico sistêmico com estatinas. Ainda não se conhece o mecanismo dessa interação (seja farmacodinâmico, farmacocinético ou ambos). Houve relatos de rabdomiólise (incluindo algumas fatalidades) em pacientes que receberam essa combinação.

Se for necessário o tratamento com ácido fusídico sistêmico, o tratamento com Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma deve ser interrompido durante toda a duração do tratamento com ácido fusídico (consulte a secção 4.4).

Colchicina: Embora não se tenham realizado estudos de interação com atorvastatina e colchicina, relataram-se casos de miopatia com atorvastatina coadministrada com colchicina, e deve-se ter cautela ao prescrever atorvastatina com colchicina.

Boceprevir: A exposição à atorvastatina aumentou quando foi administrada com boceprevir. Quando necessária a coadministração com atorvastatina, deve-se considerar começar com a menor dose possível de atorvastatina, com titulação até ao efeito clínico desejado, enquanto se monitoriza a segurança, sem exceder uma dose diária de 20 mg de atorvastatina. Para pacientes que atualmente tomam Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma, a dose de Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma não deve exceder uma dose diária de 20 mg + 10 mg durante a coadministração com boceprevir (ver a Tabela 1).

Efeitos de Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma na farmacocinética de outros medicamentos

#### Ezetimiba

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

Nos estudos de interação clínica, a ezetimiba não teve nenhum efeito na farmacocinética da dapsona, dextrometorfano, digoxina, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), glipizida, tolbutamida ou midazolam durante a administração concomitante.

A cimetidina, coadministrada com ezetimiba, não teve nenhum efeito na biodisponibilidade da ezetimiba.

Anticoagulantes: A administração concomitante de ezetimiba (10 mg uma vez ao dia) não teve efeito significativo sobre a biodisponibilidade do tempo de varfarina e protrombina num estudo com doze homens adultos saudáveis. No entanto, houve relatos pós-comercialização sobre a Razão Normalizada Internacional (RNI) aumentada em pacientes que receberam ezetimiba adicionada à varfarina ou fluindiona. Se Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma for adicionado à varfarina, outro anticoagulante de cumarina ou fluindiona, a RNI deve ser monitorizada adequadamente (ver a secção 4.4).

#### Atorvastatina

Digoxina: Quando doses múltiplas de digoxina e 10 mg de atorvastatina foram coadministradas, as concentrações de digoxina de estado estacionário aumentaram ligeiramente. Os pacientes que tomam digoxina devem ser monitorizados adequadamente.

Contraceptivos orais: A administração concomitante de atorvastatina com um contraceptivo oral produz aumentos nas concentrações plasmáticas de noretisterona e etinilestradiol.

Varfarina: Num estudo clínico em doentes a receber terapia crónica com varfarina, a administração concomitante de 80 mg de atorvastatina por dia com varfarina causou uma pequena diminuição de cerca de 1,7 segundos no tempo de protrombina durante os primeiros 4 dias de administração, tendo voltado ao normal 15 dias depois do tratamento com atorvastatina. Embora tenham sido relatados apenas pouquíssimos casos de interações de anticoagulantes clinicamente significativas, o tempo de protrombina deve ser determinado antes de se começar com a atorvastatina em pacientes que tomam anticoagulantes de cumarina e com frequência suficiente durante o tratamento precoce para garantir que não ocorra alteração significativa do tempo de protrombina. Uma vez documentado um tempo estável de protrombina, os tempos de protrombina podem ser monitorizados a intervalos geralmente recomendados para pacientes em uso de anticoagulante cumarínico. Se a dose de atorvastatina for alterada ou descontinuada, o mesmo procedimento deve ser repetido. A terapia com atorvastatina não foi associada a hemorragias ou a alterações no tempo de protrombina em pacientes que não tomam anticoagulantes.

Tabela 1: Efeito de medicamentos coadministrados na farmacocinética da atorvastatina

Medicamento coadministrado e regime posológico	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Taxa de AUC&	Recomendação Clínica#
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 dias (dias 14 a 21)	40 mg no dia 1, 10 mg no dia 20	9.4	Nos casos em que a coadministração com atorvastatina é necessária, não exceder 10 mg de atorvastatina diariamente. Recomenda-se a monitorização clínica desses pacientes
Telaprevir 750 mg q8h, 10 dias	20 mg, SD	7.9	
Ciclosporina 5.2 mg/kg/dias, dose estável	10 mg OD durante 28 dias	8.7	
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dias	10 mg OD durante 7 dias	8.3	
			É contraindicada a coadministração com produtos que contêm glecaprevir ou pibrentasvir (ver a secção 4.3).

APROVADO EM  
29-12-2021  
INFARMED

Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	20 mg OD durante 4 dias	5.9	Nos casos em que a administração concomitante com atorvastatina é necessária, são recomendadas doses mais baixas de atorvastatina. Em doses superiores a 20 mg de atorvastatina, recomenda-se a monitorização clínica desses pacientes.
Claritromicina 500 mg BID, 9 dias	80 mg OD durante 8 dias	4.5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir 300 mg BID desde os dias 5-7, aumentado para 400 mg BID no dia 8), dias 4-18, 30 min depois da dosagem de atorvastatina	40 mg OD durante 4 dias	3.9	Nos casos em que é necessária a administração concomitante com atorvastatina, recomendam-se doses mais baixas de manutenção de atorvastatina. Em doses de atorvastatina superiores a 40 mg, recomenda-se a monitorização clínica desses pacientes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dias	10 mg OD durante 4 dias	3.4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 dias	40 mg SD	3.3	A dose de atorvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com produtos que contêm letermovir.
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 4 dias	2.5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 4 dias	2.3	A dose de atorvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com produtos que contêm letermovir.
Letermovir 480 mg OD, 10 dias	20 mg SD	3.29	
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 dias	10 mg SD	1.95	A dose de atorvastatina não

APROVADO EM  
29-12-2021  
INFARMED

dias			deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com produtos que contêm elbasvir ou grazoprevir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dias	10 mg OD durante 28 dias	1.74	Nenhuma recomendação específica.
Sumo de toranja, 240 mL OD*	40 mg SD	1.37	Não se recomenda a ingestão concomitante de grandes quantidades de sumo de toranja e atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dias	40 mg SD	1.51	Depois do começo ou de ajustes na dose do diltiazem, recomenda-se uma monitorização clínica adequada destes pacientes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 dias	10 mg SD	1.33	Recomenda-se uma dose máxima mais baixa e a monitorização clínica destes pacientes.
Amlodipina 10 mg, dose única	80 mg SD	1.18	Nenhuma recomendação específica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD durante 2 semanas	1.00	Nenhuma recomendação específica.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0.74**	Nenhuma recomendação específica.
Suspensão antiácido de hidróxidos de magnésio e alumínio, 30 mL QID, 17 dias	10 mg OD durante 15 dias	0.66	Nenhuma recomendação específica.

Efavirenz 600 mg OD, 14 dias	10 mg durante 3 dias	0.59	Nenhuma recomendação específica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 dias (co-administrado)	40 mg SD	1.12	Se não for possível evitar a administração concomitante, recomenda-se a administração concomitante de atorvastatina com rifampicina, com monitorização clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 dias (doses separadas)	40 mg SD	0.20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dias	40 mg SD	1.35	Recomenda-se uma dose inicial mais baixa e monitorização clínica desses pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 dias	40 mg SD	1.03	Recomenda-se uma dose inicial mais baixa e monitorização clínica desses pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dias	40 mg SD	2.3	Recomenda-se uma dose inicial mais baixa e monitorização clínica desses pacientes. A dose de atorvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com boceprevir.

& Representa a proporção de tratamentos (medicamento coadministrado com atorvastatina versus atorvastatina isolada).

# Consulte as secções 4.4 e 4.5 para obter 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% na AUC para o metabólito orto-hidroxi ativo. Grandes quantidades de sumo de toranja (acima de 1,2 L por dia durante 5 dias)

aumentaram a AUC da atorvastatina 2,5 vezes e a AUC dos inibidores da HMG-CoA redutase ativos (atorvastatina e metabolitos) 1,3 vezes.

\*\* Razão baseada numa única amostra colhida 8-16 horas após a dose.

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 co-administrados

Atorvastatina e regime de dosagem	Medicamento coadministrado		
	Medicamento/Dose (mg)	Taxa de AUC&	Recomendação clínica
80 mg OD durante 10 dias	Digoxina 0.25 mg OD, 20 dias	1.15	Os pacientes que tomam digoxina devem ser monitorizados adequadamente.
40 mg OD durante 22 dias	Contracetivo oral OD, 2 meses - noretindrona 1 mg - etinilestradiol 35 microgramas	1.28	Nenhuma recomendação específica.
		1.19	
80 mg OD durante 15 dias	* Fenazona, 600 mg SD	1.03	Nenhuma recomendação específica.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dias	1.08	Nenhuma recomendação específica.
10 mg, OD durante 4 dias	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dias	0.73	Nenhuma recomendação específica
10 mg, OD durante 4 dias	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dias	0.99	Nenhuma recomendação específica.

& Representa a proporção de tratamentos (medicamento coadministrado com atorvastatina versus só atorvastatina).

\* A administração concomitante de doses múltiplas de atorvastatina e fenazona mostrou pouco ou nenhum efeito detetável na depuração da fenazona.

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

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e amamentação

##### Mulheres férteis

As mulheres férteis devem usar medidas contraceptivas apropriadas durante o tratamento (ver a secção 4.3).

##### Gravidez

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma é contraindicado durante a gravidez (ver a secção 4.3). Não há dados clínicos disponíveis sobre o uso de Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma durante a gravidez.

#### Ezetimiba

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

#### Atorvastatina

Não se confirmou a segurança em mulheres grávidas. Não foram realizados ensaios clínicos controlados com atorvastatina em mulheres grávidas. Receberam-se relatos raros de anomalias congénitas após exposição intra-uterina a inibidores da HMG-CoA redutase. Estudos em animais demonstraram toxicidade na reprodução (ver a secção 5.3).

O tratamento das futuras mães com atorvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, um precursor da biossíntese do colesterol. A aterosclerose é um processo crónico e a descontinuação de medicamentos hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pouco impacto no risco a longo prazo associado à hipercolesterolemia primária.

Por esses motivos, a atorvastatina não deve ser usada em mulheres grávidas, nas que estão a tentar engravidar ou nas suspeitas de estarem grávidas. O tratamento com atorvastatina deve ser suspenso durante a gravidez ou até que se determine que a mulher não está grávida (ver a secção 4.3).

#### Amamentação

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma é contraindicado durante amamentação (ver a secção 4.3).

#### Ezetimiba

Estudos em ratas mostraram que a ezetimiba é segregada para o leite materno. Não se sabe se a ezetimiba é segregada para o leite materno humano.

#### Atorvastatina

Não se sabe se a atorvastatina ou os seus metabólitos são excretados no leite humano. Em ratas, as concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabólitos ativos são semelhantes às do leite (ver a secção 5.3).

#### Fertilidade

Não há dados clínicos disponíveis sobre os efeitos de Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma sobre a fertilidade humana.

Em estudos com animais, a ezetimiba ou a atorvastatina não tiveram efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina.

#### 4.7 Efeitos sobre capacidade de conduzir e usar máquinas

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma tem influência insignificante na capacidade de conduzir e usar máquinas. No entanto, ao conduzir veículos ou operar máquinas, deve-se levar em consideração que foram relatadas tonturas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

A administração concomitante de ezetimiba e atorvastatina foi avaliada ao nível da segurança em mais de 2.400 pacientes em 7 ensaios clínicos.

##### Lista tabulada de reações adversas

As frequências são definidas da seguinte forma: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Pouco frequentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); Muito raros ( $< 1/10,000$ ); Desconhecido (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Comum	Incomum	Raro	Muito raro	Desconhecido
Infecções e infestações	nasofaringite <sup>1</sup>				
Doenças do sangue e do sistema linfático			trombocitopenia <sup>1</sup>		Trombocitopenia <sup>2</sup>
Doenças do sistema imunitário	reações alérgicas <sup>1</sup>			anafilaxia <sup>1</sup>	hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, anafilaxia e angioedema <sup>2</sup>
Doenças do metabolismo e nutrição	hiperglicemia <sup>1</sup>	hiperglicemia <sup>1</sup> , aumento de peso <sup>1</sup> , anorexia <sup>1</sup> , diminuição do apetite <sup>2</sup>			
Perturbações do foro psiquiátrico		pesadelos <sup>1</sup> , insónia <sup>1</sup>			Depressão <sup>2</sup>
Doenças do sistema nervoso	dor de cabeça <sup>1,2</sup>	tontura <sup>1</sup> , parestesia <sup>1,2</sup> , hipoestesia <sup>1</sup> , disgeusia <sup>1</sup> , amnésia <sup>1</sup>	neuropatia periférica <sup>1</sup>		Tontura <sup>2</sup>
Afeções oculares		visão turva <sup>1</sup>	distúrbio visual <sup>1</sup>		
Afeções do ouvido e do labirinto		acufeno <sup>1</sup>		perda de audição <sup>1</sup>	
Vasculopatias		rubor			

		quente2, hipertensão2			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	dor faringolaríngea1, epistaxe1	tosse2			Dispneia2
Doenças gastrointestinais	obstipação1, flatulência1,2, dispepsia1, náusea1, diarreia1,2, dor abdominal2	vómito1, dor abdominal superior e inferior1, eructação1, pancreatite1, dispepsia2, doença do refluxo gastroesofágico2, náusea2, boca seca2, gastrite2			pancreatite4, obstipação4
Afeções hepato biliares		hepatite1	colestase1	insuficiência hepática1	hepatite2, colelitíase2, colecistite2
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		urticária1,2, prurido1,2, erupção cutânea1,2, alopecia1	edema angioneurótico1, dermatite bolhosa, incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica1		eritema multiforme2
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	mialgia1,2, artralgia1, dor nas extremidades1, espasmos musculares1, inchaço nas articulações1, dor nas costas1	dor de pescoço1,2, fadiga muscular1,2, artralgia2, espasmos musculares2, dor nas costas2, dor nas extremidades2	miopatia1, miosite1, rabdomiólise1, rutura muscular1, tendinopatia às vezes complicada por rutura1	síndrome do tipo lúpus1	miopatia necrosante imunomediada1, miopatia/rabdomiólise2 (ver a secção 4.4)

Doenças dos órgãos genitais e da mama				ginecomastia <sup>1</sup>	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	fadiga <sup>2</sup>	mal-estar <sup>1</sup> , astenia <sup>1,2</sup> , dor no peito <sup>1,2</sup> , dor <sup>2</sup> , edema periférico <sup>1,2</sup> , fadiga <sup>1</sup> , pirexia <sup>1</sup>			
Exames complementares de diagnóstico	anormalidade do teste de função hepática <sup>1</sup> , aumento da creatina quinase no sangue <sup>1</sup> , aumento de ALT e/ou AST <sup>2</sup>	urina de glóbulos brancos positiva <sup>1</sup> , aumento da creatina quinase no sangue <sup>2</sup> , aumento de gama-glutamilttransferase <sup>2</sup> , anormalidade do teste de função hepática <sup>2</sup>			

1 Relatado com atorvastatina

2 Reações adversas observadas em estudos clínicos com ezetimiba (como monoterapia ou coadministrada com uma estatina) ou com ezetimiba, pós-comercialização, administrada isoladamente ou com uma estatina. As reações adversas foram observadas em pacientes tratados com ezetimiba (n = 2.396) e numa incidência maior do que numa com o placebo (n = 1.159) ou em pacientes tratados com ezetimiba coadministrada com uma estatina (n = 11.308) e em maior incidência do que a estatina administrada sozinha (n = 9.361). As reações adversas pós-comercialização foram derivadas de notificações contendo ezetimiba administrada isoladamente ou com uma estatina.

Os seguintes eventos adversos foram relatados com certas estatinas:

disfunção sexual

casos excepcionais de doença pulmonar intersticial, sobretudo com terapia a longo prazo (ver a secção 4.4)

diabetes mellitus: a frequência dependerá da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum  $\geq 5,6$  mmol/L, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicérides elevados, 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

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma

Em caso de sobredosagem, devem ser aplicadas medidas sintomáticas e de suporte. Os testes de função hepática devem ser realizados e os níveis séricos de CPK devem ser monitorizados.

#### Ezetimiba

Em estudos clínicos, a administração de 50 mg/dia de ezetimiba a 15 indivíduos saudáveis durante até 14 dias ou 40 mg/dia a 18 pacientes com hipercolesterolemia primária durante até 56 dias foi geralmente bem tolerada.

Relataram-se alguns casos de sobredosagem: a maioria não foi associada a experiências adversas. As experiências adversas relatadas não foram graves. Não se observou em animais toxicidade depois de doses orais únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba em ratas e ratos e 3.000 mg/kg em cães.

#### Atorvastatina

Devido à extensa ligação da atorvastatina às proteínas plasmáticas, não se espera que a hemodiálise melhore significativamente a depuração da atorvastatina.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes modificadores de lipídios, inibidores da HMG CoA redutase em combinação com outros modificadores de lipídios, código ATC: C10BA05

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma é um produto hipolipemiante que inibe seletivamente a absorção intestinal do colesterol e esteróis vegetais relacionados e inibe a síntese endógena do colesterol.

#### Mecanismo de ação

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma

O colesterol plasmático é derivado da absorção intestinal e síntese endógena. Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma contém ezetimiba e atorvastatina, dois compostos hipolipemiantes com mecanismos de ação complementares. Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma reduz o colesterol total elevado (C total), LDL-C, apolipoproteína B (Apo B), triglicerídeos (TG) e colesterol da lipoproteína de alta

densidade (não HDL-C) e aumenta o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) através da dupla inibição da absorção e síntese do colesterol.

#### Ezetimiba

A ezetimiba inibe seletivamente a absorção intestinal do colesterol e esteróis vegetais relacionados. A ezetimiba é oralmente ativa e dispõe de um mecanismo de ação que difere de outras classes de compostos redutores de colesterol (por exemplo estatinas, sequestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados de ácido fórmico e estanois vegetais). O alvo molecular da ezetimiba é o transportador de esteróis, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsável pela captação intestinal do colesterol e fitoesteróis.

A ezetimiba localiza-se na borda em escova do intestino delgado e inibe a absorção do colesterol, levando a uma diminuição no fornecimento do colesterol intestinal ao fígado; as estatinas reduzem a síntese de colesterol no fígado e esses mecanismos distintos proporcionam juntos uma redução complementar do colesterol. Num estudo clínico de duas semanas em 18 pacientes hipercolesterolémicos, a ezetimiba inibiu a absorção intestinal do colesterol em 54%, em comparação com o placebo.

Uma série de estudos pré-clínicos foi realizada para determinar a seletividade da ezetimiba para inibir a absorção do colesterol. A ezetimiba inibiu a absorção do colesterol [<sup>14</sup>C] sem afetar a absorção de triglicerídeos, ácidos graxos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol ou vitaminas A e D solúveis em gordura.

#### Atorvastatina

A atorvastatina é um inibidor seletivo e competitivo da HMG-CoA redutase, a enzima limitadora da taxa responsável pela conversão da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A em mevalonato, um precursor de esteróis, incluindo colesterol. Os triglicerídeos e o colesterol no fígado são incorporados nas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e libertados no plasma para o fornecimento a tecidos periféricos. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) forma-se a partir de VLDL e é catabolizada principalmente através do recetor com alta afinidade com LDL (receptor de LDL).

A atorvastatina reduz as concentrações séricas de colesterol plasmático e lipoproteína, inibindo a HMG-CoA redutase e subsequentemente a biossíntese do colesterol no fígado, e aumentando o número de recetores hepáticos de LDL na superfície celular de modo a alcançar uma melhor captação e catabolismo de LDL.

A atorvastatina reduz a produção de LDL e o número de partículas de LDL. A atorvastatina produz um aumento profundo e sustentado da atividade do receptor de LDL juntamente com uma mudança benéfica na qualidade das partículas de LDL circulantes. A atorvastatina é eficaz na redução do LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, uma população que geralmente não respondeu a medicamentos hipolipemiantes.

Demonstrou-se que a atorvastatina reduz as concentrações de C total (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoproteína B (34% - 50%) e triglicerídeos (14% - 33%), enquanto produz aumentos variáveis em HDL-C e apolipoproteína A1 num estudo de resposta à dose. Estes resultados são consistentes em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, formas não familiares de

hipercolesterolemia e hiperlipidemia mista, incluindo pacientes com diabetes mellitus não dependente de insulina.

#### Eficácia e segurança clínicas

Em estudos clínicos controlados, a ezetimiba em monoterapia ou coadministrada com uma estatina reduziu significativamente o C total, LDL-C, Apo B e TG, aumentando o HDL-C em pacientes com hipercolesterolemia.

#### Hipercolesterolemia primária

Num estudo controlado por placebo, 628 pacientes com hiperlipidemia foram randomizados para receber placebo, ezetimiba (10 mg), atorvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg) ou ezetimiba e atorvastatina coadministradas (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg e 10 mg/80 mg) durante até 12 semanas.

Os pacientes que receberam todas as doses de ezetimiba e atorvastatina foram comparados com aqueles que receberam todas as doses de atorvastatina. A ezetimiba e a atorvastatina diminuíram o C total, LDL-C, Apo B, TG e não HDL-C, e aumentaram o HDL-C significativamente mais do que a atorvastatina só.

Num estudo de 8 semanas, duplo-cego e controlado por placebo, 769 pacientes com hipercolesterolemia que já estavam a receber monoterapia de estatina e não faziam parte do objetivo de LDL-C do Programa Nacional de Educação em Colesterol (NCEP) (2,6 a 4,1 mmol/L [100 a 160 mg/dL], em função das características de base) foram randomizados para receber 10 mg de ezetimiba ou placebo, além da terapia com estatina em curso.

Entre os pacientes tratados com estatina que não fazem parte do objetivo LDL-C na linha de base (~82%), significativamente mais pacientes randomizados para ezetimiba alcançaram a sua meta de LDL-C no parâmetro do estudo em comparação com pacientes randomizados para placebo, 72% e 19% respetivamente. As reduções correspondentes de LDL-C foram significativamente diferentes (25% e 4% respetivamente para ezetimiba versus placebo). Além disso, a ezetimiba, acrescentada à terapia com estatinas em curso, diminuiu significativamente o C total, Apo B, TG e aumentou o HDL-C, em comparação com o placebo. A ezetimiba ou o placebo acrescentado à terapia com estatina reduziu a proteína C reativa média em 10% ou 0% respetivamente, na linha de base.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos renunciou à obrigação de enviar os resultados dos estudos com Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma em todos os subconjuntos da população pediátrica no tratamento da hipercolesterolemia (ver a secção 4.2 para obter informações sobre o uso pediátrico).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

#### Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma demonstrou ser bioequivalente à coadministração de doses correspondentes de comprimidos de ezetimiba e atorvastatina.

#### Absorção

#### Ezetimiba

Depois da sua administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e extensivamente conjugada a um glucuronido fenólico farmacologicamente ativo (glucuronido de ezetimiba). As concentrações plasmáticas máximas médias (C<sub>max</sub>) ocorrem dentro de 1 a 2 horas para o glucuronido de ezetimiba e num período de 4 a 12 horas para a ezetimiba. A biodisponibilidade absoluta da ezetimiba não pode ser determinada, uma vez que o composto é praticamente insolúvel em meio aquoso adequado para injeção.

A administração concomitante de alimentos (refeições com alto teor de gordura ou sem gordura) não teve efeito sobre a biodisponibilidade oral da ezetimiba quando administrada em comprimidos de 10 mg.

#### Atorvastatina

A atorvastatina é rapidamente absorvida depois da sua administração oral; as concentrações plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) ocorrem dentro de 1 a 2 horas. O grau de absorção aumenta em proporção com a dose de atorvastatina. Depois da administração oral, os comprimidos revestidos por uma película de atorvastatina têm biodisponibilidade de 95% a 99% em comparação com a solução oral. A biodisponibilidade absoluta da atorvastatina é de aproximadamente 12% e a disponibilidade sistémica da atividade inibidora da HMG-CoA redutase é de aproximadamente 30%. A baixa disponibilidade sistémica é atribuída à depuração pré-sistémica da mucosa gastrointestinal e/ou metabolismo hepático de primeira passagem.

#### Distribuição

##### Ezetimiba

A ezetimiba e o glucuronido da ezetimiba estão ligados 99,7% e 88%, respetivamente, a 92% às proteínas plasmáticas humanas.

##### Atorvastatina

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

#### Biotransformação

##### Ezetimiba

A ezetimiba é metabolizada principalmente no intestino delgado e no fígado através da conjugação de glucuronídeos (uma reação da fase II) com excreção biliar subsequente. Metabolismo oxidativo mínimo (uma reação da fase I) foi observado em todas as espécies avaliadas. A ezetimiba e o glucuronido da ezetimiba são os principais compostos derivados de medicamentos detetados no plasma, constituindo aproximadamente 10 a 20% e 80 a 90%, respetivamente, do total de medicamentos no plasma. Tanto a ezetimiba quanto o glucuronídeo da ezetimiba são lentamente eliminados do plasma com provas de reciclagem entero-hepática significativa. A meia-vida da ezetimiba e glucuronida da ezetimiba é de aproximadamente 22 horas.

##### Atorvastatina

A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 em derivados orto e para-hidroxilados e em vários produtos de betaoxidação. Além de outras vias, esses produtos são mais metabolizados via glucuronidação. In vitro, a inibição da HMG-CoA

redutase pelos metabólitos orto e para-hidroxilados é equivalente à da atorvastatina. Aproximadamente 70% da atividade inibidora circulante da HMG-CoA redutase é atribuída aos metabólitos ativos.

#### Eliminação

##### Ezetimiba

Depois da administração oral de <sup>14</sup>C ezetimiba (20 mg) a seres humanos, o total de ezetimiba representou aproximadamente 93% da radioatividade total no plasma. Aproximadamente 78% e 11% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes e na urina, respetivamente, durante um período de coleta de 10 dias. Não se registaram níveis detetáveis de radioatividade no plasma passadas 48 horas.

##### Atorvastatina

A atorvastatina é eliminada principalmente na bÍlis depois do metabolismo hepático e/ou extra-hepático. No entanto, o medicamento não parece sofrer uma recirculação entero-hepática significativa. A meia-vida média de eliminação plasmática da atorvastatina em seres humanos é de aproximadamente 14 horas. A meia-vida da atividade inibitória da HMG-CoA redutase é de aproximadamente 20 a 30 horas devido à contribuição dos metabólitos ativos.

A atorvastatina é um substrato dos transportadores hepáticos, polipeptídeo orgânico transportador de aniões 1B1 (OATP1B1) e transportador de 1B3 (OATP1B3). Os metabólitos da atorvastatina são substratos do OATP1B1. A atorvastatina também é identificada como um substrato dos transportadores de efluxo da glicoproteína-P (gp-P) e proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), o que pode limitar a absorção intestinal e a depuração biliar da atorvastatina.

#### Idosos

##### Ezetimiba

As concentrações plasmáticas da ezetimiba total são cerca de duas vezes maiores no caso dos idosos ( $\geq 65$  anos) do que nos jovens (18 a 45 anos). A redução do LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis entre idosos e jovens tratados com ezetimiba.

##### Atorvastatina

As concentrações plasmáticas de atorvastatina e seus metabólitos ativos são mais altas em indivíduos saudáveis do que em adultos jovens, enquanto os efeitos lipídicos foram comparáveis aos observados em populações de pacientes mais jovens.

#### Compromisso hepático

##### Ezetimiba

Depois duma dose única de 10 mg de ezetimiba, a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,7 vezes em pacientes com compromisso hepático leve (classificação de Child Pugh: 5 ou 6), em comparação com indivíduos saudáveis. Num estudo de 14 dias de doses múltiplas (10 mg por dia) em pacientes com insuficiência hepática moderada (classificação de Child Pugh: 7 a 9), a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 4 vezes no Dia 1 e no Dia 14 em comparação com indivíduos saudáveis. Não é necessário um ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro. Devido aos efeitos desconhecidos do aumento da exposição à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (classificação de Child Pugh:  $>9$ ), não se recomenda a ezetimiba nesses pacientes (ver as secções 4.2 e 4.4).

#### Atorvastatina

As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabólitos ativos aumentam acentuadamente (aproximadamente 16 vezes em C<sub>max</sub> e 11 vezes na AUC) em pacientes com doença hepática alcoólica crónica (Childs-Pugh B).

#### Insuficiência renal

##### Ezetimiba

Depois duma dose única de 10 mg de ezetimiba em pacientes com doença renal grave (n =8; CrCl média ≤30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vezes, em comparação com indivíduos saudáveis (n=9). Este resultado não se considera significativo do ponto de vista clínico. Não é necessário nenhum ajuste de dosagem para pacientes com insuficiência renal.

Um paciente adicional neste estudo (pós-transplante renal e a receber vários medicamentos, incluindo ciclosporina) teve uma exposição 12 vezes maior à ezetimiba total.

#### Atorvastatina

A doença renal não influencia as concentrações plasmáticas ou os efeitos lipídicos da atorvastatina e dos seus metabólitos ativos.

#### Sexo

##### Ezetimiba

As concentrações plasmáticas da ezetimiba total são ligeiramente mais altas (aproximadamente 20%) nas mulheres do que nos homens. A redução do LDL C e o perfil de segurança são comparáveis entre homens e mulheres tratados com ezetimiba.

#### Atorvastatina

As concentrações de atorvastatina e dos seus metabólitos ativos nas mulheres diferem das dos homens (mulheres: aproximadamente 20% maior para C<sub>max</sub> e aproximadamente 10% menos para a AUC). Essas diferenças não tiveram significado clínico, não resultando em diferenças clinicamente significativas nos efeitos lipídicos entre homens e mulheres.

#### Polimorfismo SLCO1B1

##### Atorvastatina

A captação hepática de todos os inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo a atorvastatina, implica o transportador OATP1B1. Em doentes com polimorfismo SLCO1B1, há um risco de exposição aumentada à atorvastatina, o que pode levar a um risco aumentado de rabdomiólise (ver a secção 4.4). O polimorfismo no gene que codifica OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) está associado a uma exposição à atorvastatina (AUC) 2,4 vezes maior do que em indivíduos sem essa variante de genótipo (c.521TT). Uma captação hepática geneticamente comprometida de atorvastatina também é possível nesses pacientes. Não se conhecem possíveis consequências relativamente à eficácia.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma

Nos estudos de coadministração com ezetimiba e estatinas, os efeitos tóxicos observados foram essencialmente os tipicamente associados às estatinas. Alguns dos

efeitos tóxicos foram mais pronunciados do que os observados durante o tratamento apenas com estatinas. Isto é atribuído a interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas na terapia de coadministração. Nenhuma dessas interações ocorreu nos estudos clínicos. As miopatias ocorreram em ratas só depois da exposição a doses várias vezes superiores à dose terapêutica humana (aproximadamente 20 vezes o nível da AUC para estatinas e 500 a 2.000 vezes o nível da AUC para os metabólitos ativos).

Numa série de ensaios in vivo e in vitro, a ezetimiba, administrada isoladamente ou coadministrada com estatina, não exibiu nenhum potencial genotóxico.

A administração concomitante de ezetimiba e estatinas não foi teratogênica em ratas. Em coelhos prenhes, observou-se um pequeno número de deformidades esqueléticas (vértebras torácicas e caudais fundidas, número reduzido de vértebras caudais).

#### Ezetimiba

Estudos em animais sobre a toxicidade crônica da ezetimiba não identificaram órgãos-alvo para efeitos tóxicos. Em cães tratados durante quatro semanas com ezetimiba ( $\geq 0,03$  mg/kg/dia), a concentração de colesterol na bile cística aumentou por um fator de 2,5 a 3,5. No entanto, num estudo de um ano em cães que receberam doses de até 300 mg/kg/dia, não se observou maior incidência de colelitíase ou outros efeitos hepatobiliares. Não se conhece o significado desses dados para seres humanos. Não se pode excluir um risco litogênico associado ao uso terapêutico da ezetimiba.

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

A ezetimiba não teve efeito sobre a fertilidade de ratas machos ou fêmeas, nem foi considerada teratogênica em ratas ou coelhos e também não afetou o desenvolvimento pré-natal ou pós-natal. A ezetimiba atravessou a barreira placentária em ratas e coelhos prenhes com doses múltiplas de 1.000 mg/kg/dia. A administração concomitante de ezetimiba com lovastatina resultou em efeitos embriofetais.

#### Atorvastatina

A atorvastatina foi negativa para o potencial mutagênico e clastogênico numa bateria de 4 testes in vitro e 1 ensaio in vivo. A atorvastatina não foi cancerígena em ratas, mas doses altas em ratas (resultando em 6 a 11 vezes a AUC<sub>0-24h</sub> alcançada em seres humanos na dose mais alta recomendada) mostraram adenomas hepatocelulares em machos e carcinomas hepatocelulares em fêmeas.

Estudos experimentais em animais comprovam que os inibidores da HMG-CoA redutase podem afetar o desenvolvimento de embriões ou fetos. Em ratas, coelhos e cães, a atorvastatina não teve efeito sobre a fertilidade e não foi teratogênica; no entanto, observou-se toxicidade fetal em ratas e coelhos em caso de doses tóxicas para a mãe. O desenvolvimento da prole de ratas foi atrasado e a sobrevivência pós-natal reduzida durante a exposição das mães a altas doses de atorvastatina. Em ratas, há evidências de transferência placentária. Em ratas, as concentrações plasmáticas de atorvastatina são semelhantes às do leite. Desconhece-se se a atorvastatina ou os seus metabólitos são excretados no leite humano.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Núcleo:

Carbonato de cálcio (E170)  
Hidroxipropilcelulose (E463)  
Polissorbato 80 (E433)  
Croscamelose sódica (E468)  
Esferas de açúcar  
Talco (E553B)  
Manitol (E421)  
Celulose microcristalina (E460(i))  
Hidroxipropilcelulose com baixa substituição (E463)  
Povidona (E1201)  
Laurilsulfato de sódio (E487)  
Estearato de magnésio (E572)

#### Revestimento da cápsula:

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma 10 mg + 10 mg, cápsulas:

Revestimento: Dióxido de titânio (E171), Óxido de ferro amarelo (E172), Óxido de ferro vermelho (E172), Óxido de ferro preto (E172), Gelatina (E441)

Corpo: Dióxido de titânio (E171), Óxido de ferro amarelo (E172), Gelatina (E441)

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma 20 mg + 10 mg, cápsulas:

Revestimento: Dióxido de titânio (E171), Óxido de ferro vermelho (E172), Gelatina (E441)

Corpo: Dióxido de titânio (E171), Óxido de ferro amarelo (E172), Gelatina (E441)

Atorvastatina + Ezetimiba Pentafarma 40 mg + 10 mg cápsulas:

Revestimento: Dióxido de titânio (E171), Óxido de ferro amarelo (E172), Óxido de ferro vermelho (E172), Óxido de ferro preto (E172), Gelatina (E441)

Corpo: Dióxido de titânio (E171), Óxido de ferro amarelo (E172), Gelatina (E441)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

30 meses

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 30°C na embalagem original para proteger da humidade.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

30, 60, 70, 80, 90, 100 ou 120 cápsulas em blíster OPA/Al/PVC//Al, embalado em caixa de cartão dobrada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento ou resíduos não utilizados devem ser descartados de acordo com os requisitos locais.

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

Pentafarma – Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira  
2710 – 089 Sintra  
Portugal

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

Nº de Reg.:

Nº de Reg.:

Nº de Reg.:

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: {DD mês AAAA}

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO