

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rovezix, 5 mg + 10 mg, cápsulas  
Rovezix, 10 mg + 10 mg, cápsulas  
Rovezix, 20 mg + 10 mg, cápsulas

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 5 mg de rosuvastatina (sob a forma de rosuvastatina cálcica) e 10 mg de ezetimiba.

Cada cápsula contém 10 mg de rosuvastatina (sob a forma de rosuvastatina cálcica) e 10 mg de ezetimiba.

Cada cápsula contém 20 mg de rosuvastatina (sob a forma de rosuvastatina cálcica) e 10 mg de ezetimiba.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada cápsula de 5 mg contém:

Lactose - 47,466 mg (sob a forma de lactose anidra) e 39,010 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada).

Cada cápsula de 10 mg contém:

Lactose - 94,933 mg (sob a forma de lactose anidra) e 39,010 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada).

Cada cápsula de 20 mg contém:

Lactose - 189,866 mg (sob a forma de lactose anidra) e 39,010 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Rovezix, 5 mg + 10 mg, cápsulas: cápsula dura de gelatina com cabeça e corpo laranja contendo 1 comprimido revestido por película redondo de cor rosa e 2 comprimidos redondos de cor branca.

Rovezix, 10 mg + 10 mg, cápsulas: cápsula dura de gelatina com cabeça e corpo amarelo contendo 2 comprimidos revestidos por película redondos de cor rosa e 2 comprimidos redondos de cor branca.

Rovezix, 20 mg + 10 mg, cápsulas: cápsula dura de gelatina com cabeça verde e corpo branco contendo 4 comprimidos revestidos por película redondos de cor rosa e 2 comprimidos redondos de cor branca.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

##### Hipercolesterolemia primária

Rovezix está indicado como adjuvante da dieta para o tratamento de hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) como terapêutica de substituição em doentes adultos adequadamente controlados com as substâncias individuais administradas concomitantemente na mesma dose que na combinação de dose fixa, mas enquanto medicamentos separados.

##### Prevenção de eventos cardiovasculares

Rovezix está indicado na redução do risco de eventos cardiovasculares como terapêutica de substituição em doentes com doença coronária (DC) e história de síndrome coronária aguda (SCA), que estão adequadamente controlados com as substâncias individuais administradas concomitantemente na mesma dose que na combinação de dose fixa, mas enquanto medicamentos separados.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

Rovezix é indicado para doentes adultos cuja hipercolesterolemia esteja adequadamente controlada com preparações de um único componente administradas separadamente com a mesma posologia que a combinação recomendada.

Antes do início do tratamento, o doente deverá estar a fazer uma dieta hipolipemiante apropriada e deverá continuar essa mesma dieta durante o tratamento com Rovezix.

A dose diária recomendada é de uma cápsula da dosagem indicada, com ou sem alimentos.

Rovezix não é adequado para terapêutica inicial. O início do tratamento ou ajuste posológico, se necessário, devem ser apenas efetuados através da administração dos componentes em monoterapia e, após a determinação da posologia apropriada, é possível considerar a mudança para a combinação de dose fixa na dosagem apropriada.

##### Administração concomitante com sequestrantes do ácido biliar

A administração de Rovezix deve ocorrer pelo menos 2 horas antes ou no máximo 4 horas após a administração de um sequestrante do ácido biliar (ver secção 4.5).

##### População pediátrica

A segurança e eficácia de Rovezix em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

##### Utilização em idosos

Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg de rosuvastatina em doentes com idade > 70 anos (ver secção 4.4). A combinação não é adequada para terapêutica inicial. O início do tratamento ou ajuste posológico, se necessário, deve ser apenas efetuado através da administração dos componentes em monoterapia e, após a determinação

da posologia apropriada, é possível considerar a mudança para a combinação de dose fixa na dosagem apropriada.

#### Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

A dose inicial recomendada de rosuvastatina é de 5 mg em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina < 60 ml/min). A combinação de dose fixa não é adequada para terapêutica inicial. Devem ser utilizadas preparações de um único componente para iniciar o tratamento ou para modificar a dose.

A utilização de rosuvastatina em doentes com compromisso renal grave está contraindicada em todas as doses (ver secções 4.3 e 5.2).

#### Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático moderado (pontuação entre 5 e 6 na escala de Child-Pugh). O tratamento com Rovezix não é recomendado em doentes com disfunção hepática moderada (pontuação entre 7 e 9 na escala de Child-Pugh) ou grave (pontuação > 9 na escala de Child-Pugh) (ver secções 4.4 e 5.2).

Rovezix está contraindicado em doentes com doença hepática ativa (ver secção 4.3).

#### Raça

Tem sido observado aumento da exposição sistémica de rosuvastatina em indivíduos asiáticos (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2). A dose inicial recomendada de rosuvastatina é de 5 mg para doentes de ascendência asiática. A combinação de dose fixa não é adequada para terapêutica inicial. Devem ser utilizadas preparações de um único componente para iniciar o tratamento ou para modificar a dose.

#### Polimorfismos genéticos

São conhecidos tipos específicos de polimorfismos genéticos que podem levar a aumento da exposição à rosuvastatina (ver secção 5.2). Para os doentes em que são conhecidos estes tipos específicos de polimorfismos, recomenda-se uma dose diária inferior de Rovezix.

#### Posologia em doentes com fatores predisponentes para miopatia

A dose inicial recomendada de rosuvastatina é de 5 mg em doentes com fatores predisponentes para miopatia (ver secção 4.4). A combinação de dose fixa não é adequada para terapêutica inicial. Devem ser utilizadas preparações de um único componente para iniciar o tratamento ou para modificar a dose.

#### Terapêutica concomitante

A rosuvastatina é um substrato de várias proteínas transportadoras (p. ex. OATP1B1 e BCRP). O risco de miopatia (incluindo rabdomiólise) aumenta quando Rovezix é administrado concomitantemente com determinados medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática da rosuvastatina devido a interações com essas proteínas transportadoras (p. ex. ciclosporina e certos inibidores da protease incluindo combinações de ritonavir com atazanavir, lopinavir, e/ou tipranavir; ver secções 4.4 e 4.5).

Sempre que possível, devem ser considerados medicamentos alternativos, e se necessário, considerar temporariamente a interrupção da terapêutica com Rovezix.

Em situações em que a administração concomitante destes medicamentos com Rovezix é inevitável, o benefício e o risco do tratamento concomitante e ajustes na dose de rosuvastatina devem ser cuidadosamente considerados (ver secção 4.5).

Modo de administração

Via oral.

Rovezix deve ser tomado todos os dias à mesma hora, com ou sem alimentos.

A cápsula deve ser engolida inteira com um copo de água.

#### 4.3 Contraindicações

Rovezix está contraindicado:

- em doentes com hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

- em doentes com doença hepática ativa incluindo elevações persistentes e inexplicáveis das transaminases séricas e qualquer elevação das transaminases séricas excedendo 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN).

- durante a gravidez e amamentação e em mulheres em idade fértil que não adotam medidas

contracetivas apropriadas

- em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

- em doentes com miopatia.

- em doentes tratados concomitantemente com ciclosporina (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações adversas cutâneas graves

Reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que podem ser fatais ou com risco de vida, foram notificadas com rosuvastatina. No momento da prescrição, os doentes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas de reações cutâneas graves e ser monitorizados de perto. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos desta reação, Rovezix deve ser descontinuado imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo.

Se o doente desenvolveu uma reação grave como SJS ou DRESS com o uso de Rovezix, o tratamento com Rovezix não deve ser reiniciado em nenhum momento neste doente.

Efeitos musculoesqueléticos

Efeitos no músculo esquelético, p. ex. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiólise têm sido notificados em doentes tratados com rosuvastatina em todas as doses e em particular com doses > 20 mg.

Na experiência pós-comercialização com ezetimiba, foram relatados 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 relatada muito raramente com ezetimiba em monoterapia e muito raramente com a adição de ezetimiba a outros fármacos que se sabe estarem associados com um aumento do risco de rabdomiólise. Se houver suspeita de miopatia com base nos sintomas musculares ou se esta for confirmada por um valor de creatina fosfoquinase (CPK) > 10 vezes o LSN, ezetimiba, qualquer estatina e qualquer destes outros fármacos que o doente está a tomar concomitantemente,

devem ser imediatamente interrompidos. Todos os doentes a iniciar tratamento com Rovezix devem ser informados do risco de miopatia e aconselhados a informar imediatamente sobre qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza musculares que ocorram sem explicação (ver secção 4.8).

#### Doseamento da creatina quinase

A creatina quinase (CK) não deve ser doseada após exercício intenso ou na presença de causas alternativas plausíveis de aumento de CK, que possam confundir a interpretação dos resultados.

Se os níveis basais de CK forem significativamente elevados ( $> 5 \times \text{LSN}$ ) deverá ser efetuado um teste de confirmação dentro de 5-7 dias. Se a repetição do teste confirmar um valor basal de  $\text{CK} > 5 \times \text{LSN}$ , o tratamento não deverá ser iniciado.

#### Antes do tratamento

Rovezix, tal como com os outros inibidores da redutase da HMGCoA, deverá ser prescrito com precaução em doentes com fatores predisponentes para miopatia/rabdomiólise. Tais fatores incluem:

- compromisso renal.
- hipotireoidismo.
- antecedentes pessoais ou familiares de perturbações musculares hereditárias.
- antecedentes pessoais de toxicidade muscular com outro inibidor da redutase da HMGCoA ou fibrato.
- alcoolismo.
- idade  $> 70$  anos.
- situações em que possa ocorrer um aumento dos níveis plasmáticos (ver secções 4.2, 4.5 e 5.2).
- uso concomitante de fibratos.

Nestes doentes deverá ser avaliado o risco do tratamento relativamente aos possíveis benefícios, sendo recomendada uma monitorização clínica. Se os níveis basais de CK forem significativamente elevados ( $> 5 \times \text{LSN}$ ), o tratamento não deverá ser iniciado.

#### Durante o tratamento

Os doentes devem ser advertidos a notificar imediatamente dor muscular, astenia ou câibras inexplicáveis, particularmente se associados a mal-estar ou febre. Deve determinar-se os níveis de CK nestes doentes.

A terapêutica deve ser interrompida se os níveis de CK estiverem significativamente elevados ( $> 5 \times \text{LSN}$ ) ou se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário (mesmo com níveis de  $\text{CK} \leq 5 \times \text{LSN}$ ). Se os sintomas desaparecerem e os níveis de CK regressarem ao normal, deverá considerar-se a reintrodução de Rovezix ou um inibidor alternativo da redutase da HMG-CoA na dose mais baixa e com uma monitorização apertada. A monitorização de rotina dos níveis de CK em doentes assintomáticos não se justifica.

Foram notificados casos muito raros de miopatia necrosante imunomediada (IMNM) durante ou após o tratamento com estatinas, incluindo a rosuvastatina. A IMNM é clinicamente caracterizada por fraqueza muscular proximal e elevação da creatinina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.

Os ensaios clínicos não demonstraram evidência de aumento de efeitos sobre o músculo esquelético no reduzido número de doentes tratados com rosuvastatina e terapêutica concomitante. Observou-se, no entanto, aumento da incidência de miosite e de miopatia em doentes tratados com outros inibidores da redutase da HMG-CoA em associação a derivados do ácido fíbrico, incluindo gemfibrozil, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos do grupo dos azóis, inibidores da protease e antibióticos macrólidos. O gemfibrozil aumenta o risco de miopatia quando administrado concomitantemente com alguns inibidores da redutase da HMG-CoA. Por conseguinte, a associação de Rovezix com gemfibrozil não é recomendada. O benefício de alterações adicionais nos níveis lipídicos, resultantes da combinação de Rovezix com fibratos ou niacina, deverá ser cuidadosamente considerado em relação aos potenciais riscos de tais associações.

Rovezix não deve ser utilizado em qualquer doente com uma condição aguda grave sugestiva de miopatia ou predisposição para o desenvolvimento de insuficiência renal secundária a rabdomiólise (por exemplo, sépsis, hipotensão, cirurgia de major, traumatismos graves, distúrbios metabólicos, endócrinos e eletrolíticos; ou convulsões não controladas).

#### Efeitos hepáticos

Tal como com os outros inibidores da redutase da HMG-CoA, Rovezix deve ser usado com precaução em doentes que consumam quantidades excessivas de álcool e/ou tenham história de doença hepática.

Recomenda-se que sejam realizados testes da função hepática antes do início do tratamento e 3 meses após o início do tratamento. Se o nível das transaminases séricas

exceder 3 vezes o limite superior da normalidade, Rovezix deve ser interrompido ou a dose deve ser reduzida.

Em doentes com hipercolesterolemia secundária causada por hipotireoidismo ou síndrome nefrótica, a doença subjacente deverá ser tratada antes de se iniciar a terapêutica com Rovezix.

Nos ensaios de coadministração controlada em doentes a tomar ezetimiba com uma estatina, foram observadas aumentos consecutivos das transaminases ( $\geq 3$  x o limite superior normal [LSN]). Os testes da função hepática devem ser realizados no início do tratamento com Rovezix (ver secção 4.8).

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

#### Efeitos renais

Em doentes tratados com doses elevadas de rosuvastatina, em particular 40 mg, foi observada proteinúria, detetada por tiras de teste e maioritariamente de origem tubular, tendo sido transitória ou intermitente na maioria dos casos. A proteinúria não demonstrou prognosticar doença renal aguda ou crónica (ver secção 4.8).

#### Ácido fusídico

Rovezix não pode ser administrado concomitantemente com formulações sistémicas de ácido fusídico ou nos primeiros 7 dias após a interrupção do tratamento com ácido fusídico. Nos doentes em que a utilização de ácido fusídico é considerada

essencial, o tratamento com estatinas deverá ser suspenso durante toda a duração do tratamento com o ácido fusídico. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes que receberam a associação de ácido fusídico e estatinas (ver secção 4.5). Os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente o médico se experimentarem sintomas de fraqueza muscular, dor ou sensibilidade ao toque.

A terapêutica com estatina pode ser reintroduzida 7 dias após a última dose de ácido fusídico.

Em circunstâncias excepcionais, quando é necessário um tratamento prolongado de ácido fusídico sistémico, por exemplo, para o tratamento de infeções graves, a necessidade de administração concomitante de Rovezix e ácido fusídico só deve ser considerada numa base caso a caso e sob supervisão médica rigorosa.

#### Raça

Estudos de farmacocinética revelaram um aumento da exposição em indivíduos asiáticos, comparativamente aos indivíduos caucasianos (ver secção 4.2, 4.3 e 5.2).

#### Inibidores da protease

Tem sido observado um aumento da exposição sistémica à rosuvastatina em indivíduos tratados com rosuvastatina concomitantemente com vários inibidores da protease em combinação com ritonavir. Deve ser considerado, quer o benefício de redução lipídica pelo uso de rosuvastatina em doentes com o Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH) tratados com inibidores da protease quer o potencial para o aumento das concentrações plasmáticas de rosuvastatina quando se inicia e se titulam doses de rosuvastatina em doentes tratados com inibidores da protease. O uso concomitante com determinados inibidores da protease não é recomendado a menos que a dose de rosuvastatina seja ajustada (ver secções 4.2 e 4.5).

#### Doença pulmonar intersticial

Foram notificados casos raros 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

Algumas evidências sugerem que as estatinas como classe farmacológica podem elevar a glicemia e em alguns doentes, com elevado risco de ocorrência futura de diabetes, podem induzir um nível de hiperglicemia em que o tratamento formal de diabetes é adequado.

Este risco é, no entanto, compensado pela redução do risco vascular das estatinas e, portanto, não deve ser uma condição para interromper a terapêutica. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC (Índice de Massa Corporal) > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, hipertensão) devem ser monitorizados tanto clínica como bioquimicamente de acordo com as orientações nacionais.

No estudo JUPITER, a frequência geral de notificação de casos de diabetes mellitus foi de 2,8% com rosuvastatina e 2,3% com placebo, a maioria em doentes com glicemia em jejum entre 5,6 a 6,9 mmol/l.

#### Fibratos

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia da administração de ezetimiba com

fibratos.

Caso se suspeite de coledolitíase num doente a tomar Rovezix e fenofibrato, é indicada a realização de estudos à vesícula biliar e esta terapêutica deve ser interrompida (ver secções 4.5 e 4.8).

Anticoagulantes

Se Rovezix 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).

Ciclosporina

Ver secção 4.3 e secção 4.5.

Excipientes

Rovezix contém lactose.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucosegalactose não devem tomar este medicamento.

Rovezix 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

Associações contraindicadas:

Ciclosporina: Rovezix está contraindicado em doentes que tomam concomitantemente ciclosporina (ver secção 4.3). Durante a terapêutica concomitante com rosuvastatina e ciclosporina, os valores da AUC de rosuvastatina foram, em média, 7 vezes mais elevados relativamente aos observados em voluntários saudáveis (ver Tabela 1). A administração concomitante não provocou alteração da concentração plasmática da ciclosporina.

Num estudo realizado em oito doentes após transplante renal, com 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 de controlo saudável, a receber ezetimiba em monoterapia, num outro estudo (n=17). Num estudo diferente, um doente submetido a um transplante renal com insuficiência renal grave, que se encontrava a receber ciclosporina e outras múltiplas medicações, demonstrou uma exposição 12 vezes superior à ezetimiba total em comparação com os controlos simultâneos a receber ezetimiba em monoterapia.

Num estudo cruzado de duas fases realizado em 12 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 (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 submetidos a um transplante renal.

Associações não recomendadas:



Inibidores da protease: Apesar de ser desconhecido o mecanismo de interação exato, o uso concomitante com inibidores da protease pode aumentar fortemente a exposição à rosuvastatina (ver Tabela 1). Por exemplo, num estudo farmacocinético, a administração concomitante de 10 mg de rosuvastatina e a combinação de dois inibidores da protease (300 mg atazanavir/ 100 mg de ritonavir) em voluntários saudáveis foi associada a um aumento da AUC e da C<sub>max</sub> da rosuvastatina em aproximadamente três vezes e sete vezes, respetivamente. O uso concomitante de rosuvastatina e algumas combinações de inibidores da protease pode ser considerado após cuidadosa avaliação dos ajustes na dose de rosuvastatina baseados no aumento expectável da exposição à rosuvastatina (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5 Tabela 1).

A combinação não é adequada para terapêutica inicial. O início do tratamento ou ajuste posológico, se necessário, deve ser apenas efetuado através da administração dos componentes em monoterapia e, após a determinação da posologia apropriada, é possível considerar a mudança para a combinação de dose fixa na dosagem apropriada.

Inibidores das proteínas transportadoras: A rosuvastatina é um substrato para certas proteínas transportadoras incluindo o transportador de captação hepático OATP1B1 e o transportador de efluxo BCRP. A administração concomitante de rosuvastatina com medicamentos que são inibidores destes transportadores de proteínas pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas da rosuvastatina e num aumento do risco de miopatia (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5 Tabela 1).

Fibratos: A utilização concomitante de rosuvastatina e de gemfibrozil resultou num aumento para o dobro da C<sub>max</sub> e da AUC da rosuvastatina (ver secção 4.4).

Com base em dados de estudos de interação específicos, não é esperada nenhuma interação farmacocinética relevante com o fenofibrato, contudo, pode ocorrer uma interação farmacodinâmica. Gemfibrozil, fenofibrato, outros fibratos e niacina (ácido nicotínico) em doses hipolipemiantes ( $\geq$  a 1 g/dia) aumentam o risco de miopatia quando administrados concomitantemente com inibidores da redutase da HMG-CoA, provavelmente porque podem provocar miopatia quando administrados isoladamente.

Em doentes a receber fenofibrato e ezetimiba, os médicos devem estar conscientes do risco possível de colelitíase e de doença da vesícula biliar (ver secções 4.4 e 4.8). Caso se suspeite de colelitíase num doente a receber ezetimiba e fenofibrato, são indicados exames complementares de diagnóstico de avaliação da vesícula biliar e esta terapêutica deve ser interrompida (ver secção 4.8).

A administração concomitante de fenofibrato ou gemfibrozil aumentou ligeiramente as concentrações totais de ezetimiba (aproximadamente 1,5 e 1,7 vezes, respetivamente).

Não foi estudada a administração concomitante de ezetimiba com outros fibratos.

Os fibratos podem aumentar a excreção de colesterol na biliar, levando à colelitíase. Em estudos realizados em animais, a ezetimiba aumentou, por vezes, o colesterol na biliar da vesícula biliar, mas tal não ocorreu em todas as espécies (ver secção 5.3). Não pode ser excluído um risco litogénico associado à utilização terapêutica da ezetimiba.

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 rosuvastatina deverá ser interrompido durante o período de duração do tratamento com ácido fusídico. Ver também secção 4.4.

Outras interações:

Ticagrelor: Ticagrelor pode causar insuficiência renal e pode afetar a excreção renal de rosuvastatina, aumentando o risco de acumulação de rosuvastatina. Em alguns casos, a administração concomitante de ticagrelor e rosuvastatina provocou diminuição da função renal, aumento do nível de CPK e rabdomiólise. Recomenda-se o controlo da função renal e de CPK durante o uso concomitante de ticagrelor e rosuvastatina.

Antiácidos: A administração concomitante de antiácidos diminuiu a velocidade de absorção da ezetimiba, mas não teve qualquer efeito na biodisponibilidade da ezetimiba.

Esta diminuição na velocidade de absorção não é considerada clinicamente significativa.

A administração simultânea de rosuvastatina com uma suspensão de antiácido contendo hidróxido de alumínio e de magnésio produziu uma descida de aproximadamente 50% da concentração plasmática da rosuvastatina. Este efeito foi atenuado quando o antiácido foi administrado 2 horas após rosuvastatina. Não foi investigada a importância clínica desta interação.

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 do aumento do Quociente Normalizado Internacional (INR) em doentes em que a ezetimiba foi adicionada à varfarina ou fluindiona. Se a ezetimiba for adicionada à varfarina, a outro anticoagulante cumarínico ou à fluindiona, o INR deve ser monitorizado de forma apropriada (ver secção 4.4).

À semelhança dos outros inibidores da redutase da HMG-CoA, o início da terapêutica ou o aumento da dose de rosuvastatina em doentes tratados concomitantemente com antagonistas da vitamina K (p. ex. varfarina ou outro anticoagulante cumarínico) pode originar um aumento da Razão Internacional Normalizada (INR). A interrupção ou redução da dose de rosuvastatina pode resultar num decréscimo da INR. Nestas situações, é desejável a monitorização apropriada da INR.

Eritromicina: O uso concomitante de rosuvastatina e eritromicina resultou num decréscimo de 20% na AUC e um decréscimo de 30% na Cmax de rosuvastatina. Esta interação pode ser provocada pelo aumento da motilidade intestinal causada pela eritromicina.

Enzimas do citocromo P450: Os resultados de estudos in vitro e in vivo mostram que a rosuvastatina não é nem um inibidor nem um indutor das isoenzimas do citocromo P450.

Além disso, a rosuvastatina é um substrato pobre destas isoenzimas. Por conseguinte, não são esperadas interações com fármacos cujo metabolismo é mediado pelo citocromo P450. Não se verificaram interações clinicamente importantes entre a rosuvastatina quer com o fluconazol (inibidor do CYP2C9 e CYP3A4) quer com o cetoconazol (inibidor do CYP2A6 e CYP3A4).

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

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

Digoxina: Com base em dados de estudos de interação específicos, não são esperadas interações clinicamente relevantes com digoxina.

Contracetivo oral/terapêutica hormonal de substituição (THS): O uso concomitante de rosuvastatina e um contracetivo oral resultou num aumento da AUC de etinilestradiol e norgestrel de 26% e 34%, respetivamente. Deve ter-se em consideração este aumento dos níveis plasmáticos na escolha da dose do contracetivo oral. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em indivíduos a tomar concomitantemente rosuvastatina e THS mas um efeito similar não pode ser excluído. Contudo, em estudos clínicos, esta associação foi extensamente utilizada em mulheres e foi bem tolerada.

Interações que requerem ajustes na dose de rosuvastatina (ver também Tabela 1): Quando for necessário administrar concomitantemente rosuvastatina com outros medicamentos conhecidos por aumentarem a exposição à rosuvastatina, as doses de rosuvastatina devem ser ajustadas. Iniciar com uma dose diária de 5 mg de rosuvastatina se o aumento expectável na exposição (AUC) é de aproximadamente 2 vezes ou superior. A dose máxima diária de rosuvastatina deve ser ajustada para que a exposição expectável à rosuvastatina não exceda os 40 mg diários de rosuvastatina tomados sem interações medicamentosas, por exemplo uma dose de 20 mg de rosuvastatina com gemfibrozil (aumenta 1,9 vezes), e uma dose de 10 mg de rosuvastatina com a combinação atazanavir/ritonavir (aumenta 3,1 vezes).

Tabela 1. Efeitos da administração concomitante de medicamentos na exposição à rosuvastatina (AUC; por ordem decrescente de magnitude) de ensaios clínicos publicados

Fármaco a interagir, dose, regime	Regime posológico de rosuvastatina	Alteração na AUC da rosuvastatina*
Ciclosporina 75 mg BID para 200 mg BID, 6 meses	10 mg OD, 10 dias	7,1-vezes ↑

Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dias	10 mg, dose única	3,1-vezes ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dias	5 mg, dose única	3,8-vezes ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dias	10 mg, dose única	2,8-vezes ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dose única	2,7-vezes ↑
Ombitasvir 25 mg/Paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/Dasabuvir 400 mg BID, 14 dias	5 mg, dose única	2,6-vezes ↑
Grazoprevir 200 mg/Elbasvir 50 mg OD, 11 dias	10 mg, dose única	2,3-vezes ↑
Glecaprevir 400 mg/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dias	5 mg OD, 7 dias	2,2-vezes ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dias	20 mg OD, 7 dias	2,1-vezes ↑
Clopidogrel 300 mg dose carga, seguida de 75 mg às 24 horas	20 mg, dose única	2-vezes ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dias	80 mg, dose única	1,9-vezes ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dias	10 mg, dose única	1,6-vezes ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dias	10 mg OD, 7 dias	1,5-vezes ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dias	10 mg, dose única	1,4-vezes ↑
Dronedarona 400 mg BID	Não disponível	1,4-vezes ↑
Itraconazol 200 mg OD, 5 dias	10 mg, dose única	1,4-vezes ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dias	10 mg, dose única	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dias	40 mg, 7 dias	↔
Silimarina 140 mg TID, 5 dias	10 mg, dose única	↔
Fenofibrato 67 mg TID, 7 dias	10 mg, 7 dias	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dias	20 mg, dose única	↔
Cetoconazol 200 mg BID, 7 dias	80 mg, dose única	↔
Fluconazol 200 mg OD, 11 dias	80 mg, dose única	↔
Eritromicina 500 mg QID, 7 dias	80 mg, dose única	20 % ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dias	20 mg, dose única	47 % ↓

\*Os dados apresentados como alteração de x-vezes representam uma simples "razão"

entre rosuvastatina administrada concomitantemente e rosuvastatina isoladamente. Os

dados apresentados como alteração na % representam a % de diferença relativamente à rosuvastatina isoladamente.

O aumento é indicado por "↑", sem alterações por "↔", diminuição por "↓".

\*\*Vários estudos de interação foram realizados com diferentes dosagens de rosuvastatina, a tabela mostra as razões mais significativas.

OD = uma vez dia; BID = duas vezes dia; TID = três vezes dia; QID = quatro vezes dia

Em estudos clínicos de interação, a ezetimiba não teve efeitos sobre a farmacocinética da dapsona, dextrometorfano, digoxina, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), glipizida, tolbutamida ou midazolam, durante a coadministração. A cimetidina, coadministrada com ezetimiba, não teve efeitos sobre a biodisponibilidade da ezetimiba.

População pediátrica: Os estudos de interação só foram realizados em adultos. A extensão das interações na população pediátrica não é conhecida.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Rovezix está contraindicado na gravidez e amamentação (ver secção 4.3).

##### Gravidez

As mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos apropriados. Dado que o colesterol e outros produtos da biossíntese do colesterol são essenciais para o desenvolvimento do feto, o risco potencial da inibição da redutase da HMG-CoA supera a vantagem do tratamento durante a gravidez. Estudos em animais fornecem dados limitados no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Em caso de gravidez, o tratamento deverá ser imediatamente interrompido. Não se encontram disponíveis dados clínicos sobre a utilização de ezetimiba durante a gravidez. Os estudos realizados em animais, em que se administrou ezetimiba em monoterapia, não revelaram evidência de efeitos nocivos diretos ou indiretos na gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

##### Amamentação

Rovezix não deve ser utilizado durante a amamentação. Os estudos realizados em ratos demonstraram que a rosuvastatina é excretada no leite. Não existem dados sobre a excreção de rosuvastatina no leite humano (ver secção 4.3). Os estudos realizados em ratos demonstraram que a ezetimiba é excretada no leite materno. Desconhece-se se a ezetimiba é excretada no leite materno humano.

##### Fertilidade

Não se encontram disponíveis dados clínicos sobre os efeitos da ezetimiba sobre a fertilidade em humanos. A ezetimiba não apresentou quaisquer efeitos sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas; e em doses mais elevadas de rosuvastatina observou-se toxicidade testicular em macacos e cães (ver secção 5.3).

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

Não foram efetuados estudos para determinar o efeito da rosuvastatina ou da ezetimiba sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, ao conduzir ou utilizar máquinas, dever-se-á ter em consideração que foram notificados casos de tonturas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas observadas com rosuvastatina são geralmente de caráter ligeiro e transitório. Em ensaios clínicos controlados, menos de 4% dos doentes tratados com rosuvastatina abandonou os estudos devido a reações adversas.

O perfil das reações adversas foi estabelecido com base nos ensaios clínicos e experiência pós-comercialização. As seguintes reações adversas foram observadas em doentes

tratados com ezetimiba (n=2396) e numa incidência superior à do placebo (n=1159) ou em doentes tratados com ezetimiba administrado concomitantemente com uma estatina (n=11308) e numa incidência superior à da estatina administrada em monoterapia (n=9361). Foram notificadas reações adversas ocorridas durante o período de pós-comercialização em doentes a quem foi administrado ezetimiba em monoterapia ou administrado concomitantemente com uma estatina.

Lista tabelada de reações adversas

- 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 (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2. Reações adversas baseadas em dados de estudos clínicos e experiência pós-comercialização

Classes de sistema de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência	
		Rosuvastatina	Ezetimiba
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia	Raros	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade incluindo angioedema	Raros	
	Hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária e anafilaxia	-	Desconhecido
Doenças endócrinas	Diabetes mellitus <sup>1</sup>	Frequentes	-
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	-	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	Desconhecido	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Frequentes	Frequentes
	Tonturas	Frequentes	Desconhecido
	Polineuropatia	Muito raros	-
	Perda de memória	Muito raros	-
	Neuropatia periférica	Desconhecido	-

Classes de sistema de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência	
		Rosuvastatina	Ezetimiba
	Alterações do sono (incluindo insónia e pesadelos)	Desconhecido	–
	Parestesia	–	Pouco frequentes
Vasculopatias	Afrontamentos, hipertensão	–	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do Mediastino	Tosse	Desconhecido	Pouco frequentes
	Dispneia	Desconhecido	Desconhecido
Doenças gastrointestinais	Obstipação	Frequentes	Desconhecido
	Náuseas	Frequentes	Pouco frequentes
	Dor abdominal	Frequentes	Frequentes
	Pancreatite	Raros	Desconhecido
	Diarreia	Desconhecido	Frequentes
	Xerostomia	–	Pouco frequentes
	Gastrite	–	Pouco frequentes
	Flatulência	–	Frequentes
	Dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico	–	Pouco frequentes
Afeções hepatobiliares	Aumento das transaminases hepáticas	Raros	–
	Icterícia	Muito raros	–
	Hepatite	Muito raros	Desconhecido
	Colelitíase	–	Desconhecido
	Colecistite	–	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Erupção cutânea	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Urticária	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Síndrome de Stevens-Johnson	Desconhecido	–
	Eritema multiforme	–	Desconhecido
	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)	Desconhecido	

Classes de sistema de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência	
		Rosuvastatina	Ezetimiba
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Frequentes	Frequentes
	Miopatia (incluindo miosite)	Raros	Desconhecido
	Rabdomiólise	Raros	Desconhecido
	Artralgia	Muito raros	Pouco frequentes
	Miopatia necrosante imunomediada	Desconhecido	-
	Afeções dos tendões, por vezes complicadas devido a rutura	Desconhecido	-
	Dor nas costas	-	Pouco frequentes
	Síndrome semelhante a lúpus	Raros	
	Rotura muscular	Raros	
	Fraqueza muscular	-	Pouco frequentes
	Dor nas extremidades	-	Pouco frequentes
Espasmos musculares, cervicalgia	-	Pouco frequentes	
Doenças renais e urinárias	Hematúria	Muito raros	-
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Ginecomastia	Muito raros	-
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia	Frequentes	Pouco frequentes
	Edema	Desconhecido	-
	Edema periférico	-	Pouco frequentes
	Fadiga	-	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Dor torácica, dor	-	Pouco frequentes
	ALT e/ou AST aumentadas	-	Frequentes
	CPK sanguínea aumentada, gamaglutamiltransferase aumentada, teste à função hepática anormal	-	Pouco frequentes

1A frequência irá depender da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, história de hipertensão).



Tal como se verifica com outros inibidores da redutase da HMG-CoA, a incidência de reações adversas medicamentosas tende a ser dose-dependente.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

Efeitos renais: Em doentes tratados com rosuvastatina foi observada proteinúria, detetada por tiras de teste, sendo maioritariamente de origem tubular. Variação dos valores de proteinúria, desde ausência ou vestígios até um resultado ++ ou superior, foi observado em < 1% dos doentes em determinada altura durante o tratamento com 10 mg e 20 mg, e em aproximadamente 3% dos doentes tratados com 40 mg. Com a dose de 20 mg foi observada uma ligeira variação, desde ausência ou vestígios até um resultado +. Na maioria dos casos, a proteinúria diminui ou desaparece espontaneamente com a continuação da terapêutica. Até ao momento, a análise de dados provenientes de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização não identificou uma associação causal entre a proteinúria e doença renal aguda ou progressiva.

A hematúria tem sido observada em doentes tratados com rosuvastatina e os dados de estudos clínicos mostram que a ocorrência é baixa.

Efeitos no músculo esquelético: Efeitos no músculo esquelético, p. ex. mialgia, miopatia (incluindo miosite) e, raramente, rabdomiólise com ou sem insuficiência renal aguda têm sido notificados em doentes tratados com rosuvastatina em todas as doses, em particular, com doses > 20 mg.

Em doentes tratados com rosuvastatina foi observado um aumento dos níveis de CK relacionado com a dose; na maioria dos casos essa elevação foi ligeira, assintomática e transitória. Se os níveis de CK forem elevados (> 5xLNS), o tratamento deve ser interrompido (ver secção 4.4).

Efeitos hepáticos: Tal como com os outros inibidores da redutase da HMG-CoA, um aumento das transaminases, relacionado com a dose, foi observado num pequeno número de doentes tratados com rosuvastatina; na maioria destes casos, o aumento foi ligeiro, assintomático e transitório.

Foram notificados os seguintes acontecimentos adversos com algumas estatinas:

- Disfunção sexual.

- Casos raros de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de longa duração (ver secção 4.4).

A taxa de notificação de rabdomiólise, acontecimentos renais graves e acontecimentos hepáticos graves (consistindo principalmente no aumento das transaminases hepáticas) é maior com a dose de 40 mg.

#### Valores laboratoriais

Em estudos clínicos controlados em monoterapia, a incidência de aumentos clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST  $\geq$  3 vezes o LSN, consecutivamente) foi semelhante com ezetimiba (0,5%) e com placebo (0,3%). Nos estudos de administração concomitante, a incidência foi de 1,3% para os doentes tratados com ezetimiba administrado concomitantemente com uma estatina, e de 0,4% para os doentes tratados com uma estatina em monoterapia. Estes aumentos

foram geralmente assintomáticos, não foram associados a colestase, tendo voltado ao normal após suspensão da terapêutica ou com o tratamento prolongado (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos, foi notificada CPK > 10 vezes o LSN em 4 de 1674 (0,2%) doentes aos quais foi administrado ezetimiba em monoterapia vs. 1 de 786 (0,1%) doentes aos quais foi administrado placebo, e 1 de 917 (0,1%) doentes aos quais foi administrado concomitantemente ezetimiba e uma estatina vs. 4 de 929 (0,4%) doentes aos quais foi administrada estatina em monoterapia. Não houve aumento de miopatia ou rbdomiólise associadas ao ezetimiba em comparação com o braço de controlo relevante (placebo ou estatina em monoterapia) (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

As elevações da creatinaquinase > 10xLSN e os sintomas musculares após exercício ou aumento da atividade física foram observados mais frequentemente em ensaios clínicos de 52 semanas em crianças e adolescentes em comparação com os adultos (ver secção 4.4). Noutros aspetos, o perfil de segurança de rosuvastatina foi semelhante em crianças e adolescentes comparativamente com adultos.

Num estudo com ezetimiba que envolveu doentes pediátricos (6 a 10 anos de idade), com hipercolesterolemia familiar ou não familiar heterozigótica (n = 138), foram observadas elevações de ALT e/ou AST ( $\geq 3X$  LSN, consecutivos) em 1,1% (1 doente) dos doentes tratados com ezetimiba em comparação com 0% no grupo do placebo. Não ocorreram elevações da CPK ( $\geq 10X$  LSN). Não foram notificados casos de miopatia.

Num estudo separado que envolveu doentes adolescentes (10 a 17 anos de idade), com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (n=248), foram observadas elevações de ALT e/ou AST ( $\geq 3X$  LSN, consecutivos) em 3% dos doentes (4 doentes) tratados com ezetimiba/sinvastatina em comparação com 2% (2 doentes) no grupo de sinvastatina em monoterapia; estes valores foram de 2% (2 doentes) e de 0%, respetivamente, para a elevação da CPK ( $\geq 10X$  LSN).

Não foram notificados casos de miopatia.

Estes ensaios não foram adequados para comparação de reações adversas medicamentosas raras.

#### 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 o 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

Em caso de sobredosagem, devem ser adotadas medidas gerais de suporte e deve ser iniciado tratamento sintomático.

#### Rosuvastatina

A função hepática e os níveis de CK deverão ser monitorizados. Não é provável que a hemodiálise proporcione quaisquer benefícios.

#### Ezetimiba

Em 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 hipercolesterolemia primária até um período de 56 dias foi, de modo geral, bem tolerada. 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.

Foram notificados alguns casos de sobredosagem com ezetimiba; a maioria não foi associada a reações adversas. As experiências adversas notificadas não foram graves.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.7 - Aparelho cardiovascular, Antidislipídicos, código ATC: C10BA06

#### Rosuvastatina

##### Mecanismo de ação

A rosuvastatina é um inibidor seletivo e competitivo da redutase da HMG-CoA, a enzima limitante da taxa de conversão da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A em mevalonato, um precursor do colesterol. O principal local de ação da rosuvastatina é o fígado, o órgão alvo na diminuição do colesterol.

A rosuvastatina aumenta o número de recetores hepáticos de LDL na superfície celular, potenciando a captação e o catabolismo de LDL e inibindo a síntese hepática de VLDL, reduzindo, desta forma, o número total de partículas de VLDL e LDL.

##### Efeitos farmacodinâmicos

A rosuvastatina reduz os níveis elevados de colesterol-LDL, colesterol total e triglicéridos e aumenta o nível de colesterol-HDL. Reduz ainda a ApoB, o C-não-HDL, C-VLDL, TG-VLDL e aumenta a ApoA-I (ver Tabela 1). A rosuvastatina reduz também os rácios de C-LDL/C-HDL, C-Total/C-HDL e C-não-HDL/C-HDL e de ApoB/ApoA-I.

Tabela 3: Dose-resposta em doentes com hipercolesterolemia primária (tipos IIa e IIb)

(alteração percentual média ajustada em relação aos valores basais)

Dose	N	C-LDL	CT	C-HDL	TG	não-C-HDL	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4

20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

O efeito terapêutico é obtido uma semana após o início do tratamento, atingindo-se 90% da resposta máxima decorridas 2 semanas. A resposta máxima é geralmente obtida às 4 semanas, mantendo-se subsequentemente.

#### Eficácia e segurança clínicas

A rosuvastatina é eficaz em adultos com hipercolesterolemia, com e sem hipertrigliceridemia, independentemente da sua raça, sexo ou idade, bem como em populações especiais, nomeadamente diabéticos ou doentes com hipercolesterolemia familiar.

Com base nos dados agrupados de fase III, a rosuvastatina demonstrou ser eficaz no tratamento da maioria dos doentes com hipercolesterolemia tipo IIa e IIb (C-LDL média basal cerca de 4,8 mmol/l), levando-os a atingir os valores alvo preconizados nas normas orientadoras da European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); cerca de 80% dos doentes tratados com 10 mg atingiram os valores alvo EAS preconizados para os níveis de C-LDL (< 3 mmol/l).

Num estudo de grandes dimensões, 435 doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, receberam rosuvastatina entre 20 mg e 80 mg, segundo um protocolo de titulação forçada. Todas as doses demonstraram exercer um efeito benéfico sobre os parâmetros lipídicos e foram atingidos os objetivos alvo em tratamento. Após a titulação para uma dose diária de 40 mg (12 semanas de tratamento), o C-LDL foi reduzido em 53%. 33% dos doentes atingiram os valores alvo das normas orientadoras EAS para os níveis de C-LDL (< 3 mmol/l).

Num estudo clínico aberto, de titulação forçada, foi avaliada a resposta a rosuvastatina 20-40 mg em 42 doentes (incluindo 8 doentes pediátricos) com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Na população global, foi obtida uma redução média do C-LDL de 22%.

#### Ezetimiba

##### Mecanismo de ação

Ezetimiba pertence a uma nova classe de compostos hipolipemiantes que inibem de modo seletivo a absorção intestinal de colesterol e esteróis vegetais relacionados. Ezetimiba é ativa por via oral e possui um mecanismo de ação diferente dos mecanismos das outras classes de compostos hipocolesterolémiantes (p. ex., estatinas, sequestrantes dos ácidos biliares [resinas], derivados do ácido fibríco e estanois 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 nas vilosidades intestinais 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 duração de 2 semanas realizado em 18 doentes hipercolesterolémicos, a ezetimiba inibiu a absorção intestinal de colesterol em cerca de 54%, em comparação com o placebo.

#### Efeitos farmacodinâmicos

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-[<sup>14</sup>C], sem qualquer efeito na absorção de triglicéridos, ácidos gordos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol, ou das vitaminas lipossolúveis A e D.

Os estudos epidemiológicos demonstraram que a morbidade e mortalidade cardiovascular variam diretamente com o nível de C-total e C-LDL e, inversamente, com o nível de C-HDL.

A administração de ezetimiba com uma estatina é eficaz na redução do risco de eventos cardiovasculares em doentes com doença coronária e histórico de eventos SCA.

#### Eficácia e segurança clínicas

Em estudos clínicos controlados, a ezetimiba em monoterapia ou em administração concomitante com uma estatina, reduziu significativamente o colesterol total (C-total), o colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL), apolipoproteína B (Apo B), e triglicéridos (TG) e aumentou o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL) em doentes com hipercolesterolemia.

#### Hipercolesterolemia primária

Num estudo com duração de 8 semanas, em dupla ocultação, controlado com placebo, realizado em 769 doentes com hipercolesterolemia, já a tomar estatina em monoterapia, que não atingiram o alvo de C-LDL (2,6 a 4,1 mmol/l [100 a 160 mg/dl], dependendo dos valores iniciais) definidos pelo National Cholesterol Education Program (NCEP), foram aleatoriamente distribuídos para tomar 10 mg de ezetimiba ou placebo, adicionalmente à terapêutica em curso com estatina.

Dos doentes tratados com estatina, que no início não tinham atingido o alvo de C-LDL (~82 %), significativamente mais doentes distribuídos aleatoriamente para o grupo de ezetimiba atingiram o alvo de C-LDL na avaliação final do estudo em comparação com os doentes distribuídos aleatoriamente para o grupo do placebo, respetivamente, 72% e 19%. As diminuições de C-LDL correspondentes foram significativamente diferentes (25% e 4% para o ezetimiba versus placebo, respetivamente). Além disso, a ezetimiba, adicionada à terapêutica em curso com estatina, diminuiu significativamente o C-total, Apo B, os TG, e aumentou o C-HDL, em comparação com o placebo. A ezetimiba ou o placebo, adicionados à terapêutica com estatina, reduziram a mediana da proteína C reativa, respetivamente, em cerca de 10 % ou 0 %, relativamente ao valor inicial.

Em dois estudos, com duração de 12 semanas, em dupla ocultação, de distribuição aleatória, controlados por placebo, realizados em 1719 doentes com hipercolesterolemia primária, a ezetimiba 10 mg reduziu significativamente o C-total (13%), C-LDL (19%), Apo B (14%), e os TG (8%) e aumentou o C-HDL (3%) em comparação com o placebo.

Além disso, a ezetimiba não interferiu nas concentrações plasmáticas das vitaminas lipossolúveis A, D e E, não afetou o tempo de protrombina, e, como outros fármacos hipolipemiantes, não afetou a produção das hormonas esteroides do córtex suprarrenal.

#### Rosuvastatina + Ezetimiba

#### Eficácia e segurança clínicas

#### Hipercolesterolemia primária

Um ensaio clínico aleatorizado, com dupla ocultação, de grupo paralelo, com a duração de 6 semanas, avaliou a segurança e eficácia de ezetimiba (10 mg) adicionada à terapêutica fixa de rosuvastatina vs. aumento da dose de rosuvastatina de 5 para 10 mg ou de 10 para 20 mg (n=440). Os dados agrupados demonstraram que a ezetimiba adicionada à terapêutica fixa de 5 mg ou 10 mg de rosuvastatina reduziu o colesterol LDL em 21%. Por outro lado, a duplicação da dose de rosuvastatina para 10 mg ou 20 mg reduziu o colesterol LDL em 5,7% (diferença entre grupos de 15,2%,  $p < 0,001$ ).

Individualmente, a ezetimiba juntamente com 5 mg de rosuvastatina reduziu o colesterol LDL mais do que com 10 mg de rosuvastatina (diferença de 12,3%,  $p < 0,001$ ), e ezetimiba juntamente com 10 mg de rosuvastatina reduziu o colesterol LDL mais do que com 20 mg de rosuvastatina (diferença de 17,5%,  $p < 0,001$ ).

Foi realizado um estudo aleatorizado, com a duração de 6 semanas, para investigar a eficácia e segurança de rosuvastatina 40 mg, em monoterapia ou em combinação com 10 mg de ezetimiba, em doentes com risco elevado de doença cardíaca coronária (n=469).

Um número significativamente maior de doentes, a tomar rosuvastatina + ezetimiba, em comparação com a administração em monoterapia de rosuvastatina, alcançou o seu objetivo de colesterol LDL ATP III ( $< 100$  mg/dl, 94,0% vs. 79,1%,  $p < 0,001$ ) e o objetivo opcional de colesterol LDL ( $< 70$  mg/dl) para população de alto risco (79.6% vs 35.0%,  $p < 0.001$ ). A associação de rosuvastatina + ezetimiba reduziu o colesterol LDL significativamente mais do que a rosuvastatina (-69,8% vs -57,1%,  $p < 0,001$ ). Outros componentes do perfil lipídico/lipoproteico também foram significativamente ( $p < 0,001$ ) melhores com rosuvastatina + ezetimiba.

Um estudo aleatorizado, de regime aberto e com a duração de 12 semanas investigou o nível de redução de colesterol LDL em cada braço de tratamento (rosuvastatina 10 mg adicionado de ezetimiba 10 mg, rosuvastatina 20 mg/ezetimiba 10 mg, sinvastatina 40 mg/ezetimiba 10 mg, sinvastatina 80/ezetimiba 10 mg). A redução desde os valores basais com as combinações de rosuvastatina de dose baixa foi de 59,7%, significativamente superior às combinações de sinvastatina de dose baixa, 55,2% ( $p < 0,05$ ). O tratamento com uma combinação de rosuvastatina de dose elevada reduziu o colesterol LDL em 63,5% em comparação com uma redução de 57,4 com a combinação de sinvastatina de dose elevada ( $p < 0,001$ ).

#### População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com rosuvastatina + ezetimiba em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de colesterol elevado (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Rosuvastatina

#### Absorção

São atingidas concentrações plasmáticas máximas de rosuvastatina aproximadamente 5 horas após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta é aproximadamente de 20%.

#### Distribuição

A rosuvastatina é captada extensamente pelo fígado, o principal local de síntese do colesterol e de depuração do C-LDL. O volume de distribuição da rosuvastatina é de aproximadamente 134 l. A rosuvastatina apresenta uma ligação de aproximadamente 90% às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina.

#### Biotransformação

A rosuvastatina sofre um metabolismo limitado (cerca de 10%). Estudos de metabolismo in vitro utilizando hepatócitos humanos indicam que a rosuvastatina é um substrato pobre para o metabolismo mediado pelo citocromo P450. O CYP2C9 foi a principal isoenzima envolvida, com a 2C19, 3A4 e 2D6 envolvidas em menor extensão. Os principais metabolitos identificados são o N-desmetil e a lactona. O metabolito N-desmetil é aproximadamente 50% menos ativo do que a rosuvastatina, enquanto a lactona é considerada clinicamente inativa. A rosuvastatina é responsável por mais de 90% da atividade inibidora da redutase da HMG-CoA circulante.

#### Eliminação

Aproximadamente 90% da dose de rosuvastatina é excretada sob a forma inalterada nas fezes (consistindo em substância ativa absorvida e não absorvida) e o remanescente excretado na urina. Aproximadamente 5% é excretada sob a forma inalterada na urina. A semivida de eliminação plasmática é cerca de 19 horas. A semivida de eliminação plasmática não aumenta com doses mais elevadas. A média geométrica da depuração plasmática é de aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variação 21,7%). Tal como com os outros inibidores da redutase da HMG-CoA, a captação hepática da rosuvastatina envolve o transportador de membrana OATP-C. Este transportador é importante na eliminação hepática da rosuvastatina.

#### Linearidade/não linearidade

A exposição sistêmica da rosuvastatina aumenta em proporção à dose. Não existem alterações nos parâmetros farmacocinéticos após múltiplas doses diárias.

#### Populações especiais:

##### Idade e sexo

A idade e o sexo não exerceram quaisquer efeitos clinicamente relevantes sobre a farmacocinética da rosuvastatina em adultos. A exposição em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica parece ser semelhante ou inferior à exposição nos doentes adultos com dislipidemia (ver "População pediátrica" abaixo).

##### Raça

Estudos de farmacocinética revelaram um aumento da AUC mediana e C<sub>max</sub>, em aproximadamente duas vezes, em indivíduos asiáticos (Japoneses, Chineses, Filipinos, Vietnamitas e Coreanos) comparativamente a indivíduos caucasianos; os indoasiáticos mostram um aumento da AUC mediana e C<sub>max</sub>, em aproximadamente 1,3 vezes. Uma análise farmacocinética populacional não revelou diferenças clinicamente significativas na farmacocinética entre grupos caucasianos e negros.

##### Compromisso renal

Num estudo realizado em indivíduos com diferentes graus de compromisso renal, verificou-se que a doença renal ligeira a moderada não exerceu qualquer influência sobre a concentração plasmática da rosuvastatina ou do metabolito N-desmetil. Indivíduos com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min)

apresentaram um aumento da concentração plasmática da rosuvastatina 3 vezes superior e 9 vezes superior do metabolito N-desmetil, comparativamente à dos voluntários saudáveis. Em indivíduos sujeitos a hemodiálise, as concentrações plasmáticas da rosuvastatina no estado estacionário foram aproximadamente 50% superiores comparativamente à dos voluntários saudáveis.

#### Compromisso hepático

Num estudo realizado em indivíduos com vários graus de compromisso hepático não se verificou aumento da exposição à rosuvastatina, em indivíduos com pontuações 7 ou inferior na classificação de Child-Pugh. Contudo, em dois indivíduos que apresentavam pontuações 8 e 9 na classificação de Child-Pugh observou-se um aumento da exposição sistémica de pelo menos duas vezes, comparativamente à dos indivíduos com pontuações mais baixas na classificação de Child-Pugh. Não existe experiência em indivíduos com pontuações na classificação de Child-Pugh superiores a 9.

#### Polimorfismos genéticos

A disposição dos inibidores da redutase da HMG-CoA, incluindo a rosuvastatina, envolve as proteínas transportadoras OATP1B1 e BCRP. Em doentes com polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) e/ou ABCG2 (BCRP) existe o risco de um aumento da exposição à rosuvastatina. Polimorfismos individuais de SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA estão associados a uma maior exposição à rosuvastatina (AUC) em comparação com os genótipos SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC. Esta genotipagem específica não está estabelecida na prática clínica, mas em doentes que são conhecidos por terem estes tipos de polimorfismos, recomenda-se uma dose diária de rosuvastatina mais baixa.

#### População pediátrica

Dois estudos farmacocinéticos com rosuvastatina (administrada em comprimidos) em doentes pediátricos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, com idade compreendida entre 10-17 ou 6-17 anos (total de 214 doentes) demonstraram que a exposição em doentes pediátricos parece ser comparável ou inferior à exposição nos doentes adultos. A exposição à rosuvastatina foi preditiva no que respeita à dose e tempodurante o período de 2 anos.

#### Ezetimiba

##### Absorção

Após administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e amplamente conjugada para formar um glucuronido fenólico farmacologicamente ativo (glucuronido de ezetimiba). A média das concentrações plasmáticas máximas (C<sub>max</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 administrada como comprimidos de 10 mg de ezetimiba. Ezetimiba pode ser administrada com ou sem alimentos.

##### Distribuição

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



#### Biotransformação

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.

#### Eliminação

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, aproximadamente 78% e 11% da radioatividade administrada foram detetados, respetivamente, nas fezes e na urina. Após 48 horas, os níveis de radioatividade não eram detetáveis no plasma.

#### Populações especiais:

##### População pediátrica

A farmacocinética da ezetimiba é semelhante em crianças com idade  $\geq 6$  anos e adultos.

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis da população pediátrica com idade  $<6$  anos. A experiência clínica em doentes pediátricos e adolescentes inclui doentes com HFHo, HFHe ou sitosterolemia.

##### Idosos

As concentrações plasmáticas de 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 jovens tratados com ezetimiba. Consequentemente, não é necessário qualquer ajuste posológico nos idosos.

##### Compromisso hepático

Após a administração de uma dose única de 10 mg de ezetimiba, a AUC média para a ezetimiba total sofreu um aumento de 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 sofreu um aumento de aproximadamente 4 vezes no Dia 1 e no Dia 14, em comparação com os indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste posológico para doentes com insuficiência hepática ligeira. Devido aos efeitos desconhecidos da exposição aumentada à ezetimiba em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave (pontuação  $> 9$  na escala de Child Pugh), a Ezetimiba não é recomendado nestes doentes (ver secção 4.4).

##### Compromisso renal

Após a administração de uma dose única de 10 mg de ezetimiba a doentes com doença renal grave (n=8; ClCr média  $\leq 30$  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). Este resultado não é considerado clinicamente significativo. Não é necessário ajuste posológico nos doentes com compromisso renal.

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

#### Sexo

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 ezetimibe.

Consequentemente, não é necessário ajuste posológico com base no sexo do doente.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Rosuvastatina

Os dados pré-clínicos não revelam qualquer risco especial para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Não foram avaliados testes específicos para efeitos sobre o hERG.

Reações adversas não observadas em estudos clínicos, mas verificadas em animais a níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica foram as seguintes: alterações histopatológicas no fígado em estudos sobre toxicidade de dose repetida em ratos e ratinhos, provavelmente devidas à ação farmacológica da rosuvastatina e de menor extensão, com efeitos na vesícula biliar em cães, mas não em macacos.

Adicionalmente, foi observada toxicidade testicular em macacos e em cães com doses mais elevadas. A toxicidade reprodutiva foi evidente em ratos, pela redução do tamanho da ninhada, do seu peso e da sobrevivência das crias, com doses maternotóxicas, em que as exposições sistémicas foram muito acima do nível de exposição terapêutica.

#### Ezetimiba

Os estudos de toxicidade crónica da ezetimiba realizados em animais, não identificaram quaisquer órgãos alvos 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 de 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 ao uso terapêutico da ezetimiba.

Em estudos de administração concomitante de ezetimiba e estatinas, os efeitos tóxicos observados foram essencialmente os normalmente associados às estatinas. Alguns dos efeitos tóxicos foram mais pronunciados do que os observados durante o tratamento com estatinas isoladamente. Este facto é atribuído às interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas da terapêutica de administração concomitante. Tais interações não ocorreram nos estudos clínicos. Ocorreram miopatias em ratos

apenas após exposição a doses várias vezes superiores à dose terapêutica humana (aproximadamente 20 vezes superior ao valor de AUC para as estatinas e 500 a 2000 vezes superior ao valor de AUC dos os metabolitos ativos).

Numa série de ensaios in vivo e in vitro, a ezetimiba administrada isoladamente ou em administração concomitante com estatinas, não evidenciou potencial genotóxico. Os testes de carcinogenicidade a longo prazo da ezetimiba foram negativos.

A ezetimiba não afetou a fertilidade de ratos macho ou fêmea, não foi teratogénica 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 grávidas aos quais se administraram doses múltiplas de 1000 mg/kg/dia. A administração concomitante de ezetimiba e estatinas não foi teratogénica em ratos. Em coelhos fêmeas grávidas foi observado um pequeno número de deformações esqueléticas (fusão de vértebras torácicas e caudais, redução do número de vértebras caudais). A administração concomitante de ezetimiba com lovastatina causou efeitos embrioletais.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Lactose mono-hidratada

Hipromelose

Croscarmelose sódica

Laurilsulfato de sódio

Celulose microcristalina

Fumarato sódico de estearilo

Lactose anidra

Crospovidona

Talco

Sílica coloidal anidra

Dióxido de titânio (E171)

Triacetina

Óxido de ferro vermelho (E172)

Constituição da cápsula:

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro negro (E172)

Indigotina (E132)

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

2 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 cápsulas em blisters de OPA selados com alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tecnimede – 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 registo: 5796677 - 10 cápsulas, 5 mg + 10 mg, blisters de OPA selados com alumínio

Nº de registo: 5796701 - 30 cápsulas, 5 mg + 10 mg, blisters de OPA selados com alumínio

Nº de registo: 5796719 - 30 cápsulas, 10 mg + 10 mg, blisters de OPA selados com alumínio

Nº de registo: 5796727 - 30 cápsulas, 20 mg + 10 mg, blisters de OPA selados com alumínio

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

Data da primeira autorização: 03 de julho de 2020

APROVADO EM  
09-06-2022  
INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO