

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Atorduo 10 mg + 10 mg cápsulas

Atorduo 20 mg + 10 mg cápsulas

Atorduo 40 mg + 10 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Atorduo 10 mg + 10 mg cápsulas

Cada cápsula contém 10 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica tri-hidratada) e 10 mg de ezetimiba.

Atorduo 20 mg + 10 mg cápsulas

Cada cápsula contém 20 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica tri-hidratada) e 10 mg de ezetimiba.

Atorduo 40 mg + 10 mg cápsulas

Cada cápsula contém 40 mg de atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica tri-hidratada) e 10 mg de ezetimiba.

Excipiente com efeito conhecido

Atorduo 10 mg + 10 mg cápsulas: cada cápsula contém 13 mg de sacarose.

Atorduo 20 mg + 10 mg cápsulas: cada cápsula contém 26 mg de sacarose.

Atorduo 40 mg + 10 mg cápsulas: cada cápsula contém 51,5 mg de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

### Cápsulas

Atorduo 10 mg + 10 mg cápsulas:

Cápsula de gelatina não marcada, de fecho automático, tamanho 0, com tampa de cor caramelo e corpo amarelo, preenchida com péletes e um comprimido.

Atorduo 20 mg + 10 mg cápsulas:

Cápsula de gelatina não marcada, de fecho automático, tamanho 0, com tampa de cor castanha avermelhada e corpo amarelo, preenchida com péletes e um comprimido.

Atorduo 40 mg + 10 mg cápsulas:

Cápsula de gelatina não marcada, de fecho automático, tamanho 0, com tampa com cor castanha escura e corpo amarelo, preenchida com péletes e um comprimido.

### Enchimento da cápsula

Péletes de atorvastatina de libertação imediata:

Péletes em forma esferoidal

Comprimido de Ezetimiba 10 mg:

Um comprimido redondo, plano e com bordas biseladas com gravação “E” estilizada em um lado do comprimido e gravação “612” no outro lado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Atorduo cápsulas, como adjuvante da dieta, está indicado como terapêutica de substituição em adultos, com hipercolesterolemia primária, adequadamente controlados com atorvastatina e ezetimiba administradas concomitantemente na mesma dosagem que na associação de dose fixa, mas como medicamentos separados.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

O doente deve estar a fazer uma dieta hipolipemiante adequada e deve continuar com esta dieta durante o tratamento com este medicamento.

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

Atorduo não é adequado para terapêutica inicial. O início do tratamento ou o ajuste da dose, se necessário, deve ser apenas efetuado através da administração dos componentes em monoterapia. Após definir as doses apropriadas, é possível mudar para a associação de dose fixa apropriada.

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

Este medicamento deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou pelo menos 4 horas após a administração de um sequestrante de ácidos biliares.

#### *Coadministração com outros medicamentos*

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

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

#### *Idosos*

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

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Atorduo em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas (ver secção 5.1). Não há dados disponíveis.

#### *Compromisso hepático*

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

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste de dose para doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

#### Modo de administração

Para uso oral.

Atorduo pode ser administrado a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos, em dose única.

### 4.3 Contraindicações

Atorduo 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 ou elevações inexplicáveis e persistentes das transaminases séricas que excedam 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN).
- durante a gravidez, amamentação e em mulheres com potencial para engravidar que não usem medidas contraceptivas apropriadas (ver secção 4.6).
- em doentes tratados com antivirais glecaprevir/pibrentasvir para a hepatite C.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Miopatia/Rabdomiólise

Atorduo contém atorvastatina. A atorvastatina, como outros inibidores da redutase da HMG-CoA pode, em raras ocasiões, afetar o músculo esquelético e causar mialgia, miosite e miopatia que pode progredir para rabdomiólise, uma condição potencialmente fatal caracterizada por um aumento acentuado dos níveis de creatinafosfoquinase (CPK) (> 10 vezes o LSN), mioglobulinemia e mioglobulinúria, que podem conduzir à insuficiência renal.

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

Na experiência pós-comercialização com ezetimiba foram relatados casos de miopatia e rabdomiólise. A maioria dos doentes que desenvolveram rabdomiólise tomava estatina concomitantemente com ezetimiba.

No entanto, a rabdomiólise tem sido reportada muito raramente com a ezetimiba em monoterapia e muito raramente com a adição de ezetimiba a outros fármacos conhecidos por estarem associados ao aumento do risco de rabdomiólise.

#### *Antes do tratamento*

Atorduo deve ser prescrito com precaução em doentes com fatores predisponentes para a rabdomiólise. O nível da CPK deve ser medido antes de se iniciar o tratamento nas seguintes situações:

- compromisso renal
- hipotiroidismo
- história pessoal ou familiar de alterações musculares hereditárias
- história prévia de toxicidade muscular com estatina ou fibrato
- história prévia de doença hepática e/ou quando quantidades substanciais de álcool são consumidas
- em idosos (idade  $\geq$  70 anos), a necessidade de tal medida deve ser considerada, de acordo com a presença de outros fatores predisponentes para a rabdomiólise.
- situações em que pode ocorrer um aumento dos níveis plasmáticos, tais como interações (ver secção 4.5) e populações especiais, incluindo subpopulações genéticas (ver secção 5.2)

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

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

### Medição da creatinafosfoquinase

A creatinafosfoquinase (CPK) não deve ser medida após exercício extenuante ou na presença de qualquer outra causa passível de aumentar os níveis de CPK, uma vez que isso dificulta a interpretação dos valores.

Se os níveis basais de CPK estiverem significativamente elevados (> 5 vezes o LSN), estes devem ser medidos novamente entre 5 a 7 dias depois, para confirmar os resultados.

### *Durante o tratamento*

- os doentes devem ser aconselhados a relatar imediatamente dores, câibras ou fraquezas musculares especialmente se acompanhadas de mal-estar geral ou febre ou se os sinais e sintomas musculares persistirem após a descontinuação de Atorduo.
- se tais sintomas ocorrerem enquanto um doente está a receber tratamento com Atorduo, os seus níveis de CPK devem ser medidos. Se estes níveis estiverem 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 estejam elevados 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, poderá ser considerada a reintrodução de atorvastatina ou a introdução de outro medicamento contendo estatina na dose mais baixa e com monitorização cuidadosa.
- Atorduo deve ser descontinuado se ocorrer uma elevação clinicamente significativa dos níveis de CPK (> 10 vezes o LSN) ou se for diagnosticado ou houver suspeita de rabdomiólise.
- Foram notificados casos muito raros de miopatia necrotizante imunomediada (MNIM) durante ou após tratamento com algumas estatinas, incluindo a atorvastatina. A MNIM é clinicamente caracterizada por fraqueza muscular proximal persistente e elevação da creatina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas, anticorpos anti-HMG CoA redutase positivos e melhoria com agentes imunossupressores.

### Tratamento concomitante com outros medicamentos

Devido ao componente atorvastatina de Atorduo, o risco de rabdomiólise aumenta quando este medicamento é administrado concomitantemente com certos medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática da atorvastatina, tais como inibidores potentes da CYP3A4 ou proteínas de transporte (por ex.: ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inibidores da protéase do HIV incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). O risco de miopatia também pode ser aumentado com a utilização concomitante de gemfibrozil e outros derivados do ácido fíbrico, antivirais para o tratamento de hepatite C (VHC) (por ex.: boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina ou ezetimiba. Se possível, devem ser consideradas terapias alternativas (que não interajam) em vez destes medicamentos (ver secção 4.8).

Nos casos em que a coadministração destes produtos com Atorduo é necessária, o benefício e o risco do tratamento concomitante devem ser cuidadosamente considerados. Quando os doentes estão a receber medicamentos que aumentam a concentração plasmática da atorvastatina, recomenda-se uma dose máxima mais baixa de Atorduo. Para além disso, no caso de inibidores potentes da CYP3A4 deve ser considerada uma dose inicial mais baixa de atorvastatina e recomendada uma monitorização clínica apropriada destes doentes (ver secção 4.5).

A atorvastatina não deve ser coadministrada com formulações sistémicas de ácido fusídico ou nos 7 dias após terminar o tratamento com ácido fusídico. Nos doentes em que é considerado essencial a utilização de ácido fusídico sistémico, o tratamento com estatinas deve ser descontinuado durante todo o tratamento com ácido fusídico. Foram reportados casos de rabdomiólise (incluindo alguns

casos fatais) em doentes que receberam concomitantemente ácido fusídico e estatinas (ver secção 4.5). O doente deve ser aconselhado a procurar ajuda médica imediata se experienciar qualquer sintoma de fraqueza muscular, dor ou sensibilidade.

A terapia com estatinas pode ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, em que seja necessário ácido fusídico sistémico prolongado, por ex., para o tratamento de infeções graves, a necessidade de coadministração de Atorduo e ácido fusídico só deve ser considerada caso a caso e sob supervisão médica rigorosa.

#### Enzimas hepáticas

Em ensaios controlados de coadministração em doentes a receber ezetimiba com uma estatina, foram observadas elevações consecutivas das transaminases ( $\geq 3$  vezes o LSN) (ver secção 4.8).

Devem ser realizados testes de função hepática antes de iniciar o tratamento e depois periodicamente.

Os doentes que desenvolvam quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de lesão hepática devem realizar testes de função hepática. Os doentes que adquirem níveis aumentados das transaminases devem ser monitorizados até que a(s) anormalidade(s) se resolva(m). Se persistir um aumento das transaminases superior a 3 vezes o LSN, recomenda-se a redução da dose ou a descontinuação de Atorduo.

Atorvastatina + ezetimiba deve ser utilizado com precaução em doentes que consumam quantidades substanciais de álcool e/ou que têm histórico de doença hepática.

#### Compromisso hepático

Devido aos efeitos desconhecidos do aumento da exposição à ezetimiba em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, a administração de Atorduo não é recomendada (ver secção 5.2).

#### Fibratos

A segurança e eficácia da administração de ezetimiba com fibratos não foram estabelecidas. Se houver suspeita de colelitíase num doente a receber ezetimiba e fenofibrato, são indicadas investigações à vesícula biliar e esta terapêutica deve ser descontinuada (ver secções 4.5 e 4.8).

#### Ciclosporina

Deve-se ter cuidado ao iniciar atorvastatina + ezetimiba com ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitorizadas em doentes a receber Atorduo e ciclosporina (ver secção 4.5).

#### Anticoagulantes

Se Atorduo for adicionado à varfarina, a outro anticoagulante cumarínico ou à fluindiona, a Razão Normalizada Internacional (INR) deverá ser monitorizada adequadamente (ver secção 4.5).

#### Doença pulmonar intersticial

Foram notificados casos excepcionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente com tratamentos de longa duração (ver secção 4.8). As características observadas podem incluir dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de que um doente desenvolveu doença pulmonar intersticial, a terapêutica com estatinas deve ser descontinuada.

#### Diabetes mellitus

Alguma evidência sugere que as estatinas, como classe, aumentam a glicemia e, em alguns doentes com risco elevado de desenvolvimento de diabetes no futuro, podem produzir um nível de hiperglicemia, em que o tratamento da diabetes é necessário. No entanto, este risco é compensado pela redução do risco vascular verificado com estatinas, pelo que não deve ser razão para parar o

tratamento com estatinas. Doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 e 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, hipertensão) devem ser monitorizados quer clínica quer bioquimicamente, de acordo com as normas nacionais de orientação terapêutica.

#### Excipientes

Este medicamento contém sacarose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, mal absorção 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 Atorduo, é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e é um substrato dos transportadores hepáticos, transportador polipeptídico de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1) e transportador 1B3 (OATP1B3). Os metabolitos da atorvastatina são substratos da OATP1B1. A atorvastatina é também identificada como um substrato dos transportadores de efluxo da glicoproteína P (P-gp) e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), o que pode limitar a absorção intestinal e a depuração biliar da atorvastatina (ver secção 5.2). A administração concomitante de medicamentos inibidores da 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 fibríco e ezetimiba (ver secção 4.4).

#### Interações farmacocinéticas

##### *Atorduo*

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

##### *Efeitos de outros medicamentos no Atorduo*

#### **Atorvastatina**

*Inibidores CYP3A4:* Os inibidores potentes de CYP3A4 demonstraram levar a concentrações acentuadamente aumentadas de atorvastatina (ver Tabela 1 e informações específicas abaixo). A coadministração de inibidores potentes do CYP3A4 (por ex., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, alguns antivirais usados no tratamento da VHC (por ex., elbasvir/grazoprevir) e inibidores da protease do HIV, incluindo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) deve ser evitada se possível. Nos casos em que a coadministração destes medicamentos com atorvastatina não possa ser evitada, devem ser consideradas doses iniciais e máximas mais baixas de atorvastatina e recomenda-se a monitorização clínica adequada do doente (ver Tabela 1).

Os inibidores moderados de CYP3A4 (por ex.: eritromicina, diltiazem, verapamilo e fluconazol) podem aumentar as concentrações plasmáticas da atorvastatina (ver Tabela 1). Foi observado um aumento do risco de miopatia com a utilização de eritromicina em associação com estatinas. Não foram realizados estudos de interação que avaliassem os efeitos da amiodarona ou verapamilo na atorvastatina. A amiodarona e o verapamilo são ambos conhecidos por inibir a atividade da CYP3A4 e a coadministração com a atorvastatina pode resultar num aumento da exposição à atorvastatina. Deste modo, deve ser considerada uma dose máxima mais baixa de atorvastatina e recomenda-se a monitorização clínica apropriada do doente quando é utilizada a combinação com

inibidores moderados da CYP3A4. Recomenda-se a monitorização clínica apropriada depois do início ou no seguimento de ajustes de dose do inibidor.

*Indutores do citocromo P450 3A4:* a administração concomitante de atorvastatina com indutores do citocromo P450 3A4 (por ex.: efavirenz, rifampicina, erva de São João) pode levar a reduções variáveis nas concentrações plasmáticas da atorvastatina. Devido ao mecanismo de interação duplo da rifampicina (indução do citocromo P450 3A4 e inibição do transportador de captação de hepatócitos OATP1B1) é recomendada a coadministração simultânea de atorvastatina com rifampicina, pois a administração tardia de atorvastatina após a administração da rifampicina tem sido associada a uma redução significativa nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. O efeito da rifampicina nas concentrações da atorvastatina nos hepatócitos é, no entanto, desconhecido e caso a administração concomitante não possa ser evitada, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à eficácia.

*Inibidores de transporte:* Os inibidores de transportadores de proteínas podem aumentar a exposição sistémica da atorvastatina. A ciclosporina e o letermovir são ambos inibidores de transportadores envolvidos na eliminação da atorvastatina, isto é OATP1B1/1B3, P-gp e BCRP, levando a um aumento da exposição sistémica da atorvastatina (ver Tabela 1). O efeito da inibição dos transportadores de captação hepática na concentração da atorvastatina nos hepatócitos é desconhecido. Se a administração concomitante não puder ser evitada, recomenda-se uma redução da dose e monitorização clínica da eficácia (ver tabela 1).

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

*Gemfibrozil/ Derivados do ácido fibríco:* A utilização de fibratos está ocasionalmente associado a eventos musculares, incluindo rabdomiólise. O risco desses eventos pode ser aumentado com a utilização concomitante de derivados do ácido fibríco e atorvastatina. Se a administração concomitante não puder ser evitada, deve ser utilizada a menor dose de atorvastatina para alcançar o objetivo terapêutico e os doentes devem ser monitorizados adequadamente (ver secção 4.4):

*Ezetimiba:* A utilização da ezetimiba isolada está associada a eventos musculares, incluindo rabdomiólise. O risco desses eventos pode estar aumentado com a utilização concomitante de ezetimiba e atorvastatina. É recomendada a monitorização clínica adequada desses doentes.

*Colestipol:* As concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos foram mais baixas (aproximadamente 25%) quando o colestipol é coadministrado com atorvastatina. No entanto, os efeitos lípidos foram maiores quando a atorvastatina e o colestipol foram coadministrados do que quando qualquer um dos medicamentos foi administrado isoladamente.

*Ácido fusídico:* o risco de miopatia incluindo rabdomiólise pode estar aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico sistémico com estatinas. O mecanismo desta interação (quer farmacodinâmico ou farmacocinético, ou ambos) ainda é desconhecido. Foram reportados casos de rabdomiólise (incluindo algumas fatalidades) em doentes a receber essa combinação.

Se o tratamento com o ácido fusídico sistémico for necessário, o tratamento com Atorduo deve ser descontinuado durante toda a duração do tratamento com ácido fusídico. Ver também a secção 4.4.

*Colquicina:* Apesar de não terem sido conduzidos estudos de interação com atorvastatina e colquicina, foram notificados casos de miopatia com a coadministração de atorvastatina e colquicina, e deste modo, recomenda-se precaução ao prescrever atorvastatina com colquicina.

**Tabela 1:** Efeito de medicamentos coadministrados na farmacocinética da atorvastatina

Medicamento coadministrado e regime posológico	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Razão da AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendação clínica <sup>#</sup>
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. É recomendada a monitorização clínica desses doentes.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 dias	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/dia, dose estável	10 mg OD por 28 dias	8,7	
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dias	10 mg OD durante 7 dias	8,3	A coadministração com medicamentos contendo glecaprevir ou pibrentasvir é contraindicada (ver secção 4.3).
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	20 mg OD por 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 doentes.
Clarithromicina 500 mg BID, 9 dias	80 mg OD por 8 dias	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID dos dias 5-7, aumentando para 400 mg BID no dia 8), dias 4-18, 30 min após a dosagem de atorvastatina	40 mg OD por 4 dias	3,9	Nos casos em que a administração concomitante com atorvastatina é necessária, recomendam-se doses mais baixas de manutenção de atorvastatina. Em doses de atorvastatina superiores a 40 mg, recomenda-se a monitorização clínica desses doentes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dias	10 mg OD por 4 dias	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 dias	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	10 mg OD por 4 dias	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dias	10 mg OD por 4 dias	2,3	
Letemovir 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 deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com produtos que contêm letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dias	10 mg OD por 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	No início do tratamento ou após os ajustes da dose de diltiazem, recomenda-se uma monitorização clínica adequada destes doentes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 dias	10 mg SD	1,33	Recomenda-se a dose máxima mais baixa e a monitorização clínica desses doentes.
Amlodipina 10 mg, dose única	80 mg SD	1,18	Nenhuma recomendação específica
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg OD por 2 semanas	1,00	Nenhuma recomendação específica
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD por 8 semanas	0,74**	Nenhuma recomendação específica
Antiácidos em suspensão, contendo hidróxidos de magnésio e alumínio 30 ml QID, 17 dias	10 mg OD for 15 days	0,66	Nenhuma recomendação específica
Efavirenz 600 mg OD, 14 dias	10 mg for 3 days	0,59	Nenhuma recomendação específica
Rifampicina 600 mg OD, 7 dias (coadministrado)	40 mg SD	1,12	Se a coadministração não puder ser evitada, recomenda-se a coadministração simultânea 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 a dose inicial mais baixa e a monitorização clínica desses doentes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 dias	40 mg SD	1,03	Recomenda-se a dose inicial mais baixa e a monitorização clínica desses doentes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dias	40 mg SD	2,3	Recomenda-se uma dose inicial mais baixa e monitorização clínica desses doentes. A dose de atorvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com boceprevir.

& Representa o rácio 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 metabolito ativo orto-hidroxi. 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 recolhida 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

## **Ezetimiba**

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

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

*Ciclosporina:* Num estudo realizado em oito doentes pós-transplante renal com depuração da creatinina > 50 ml/min numa dose estável 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 de ezetimiba total, comparativamente a uma população de controlo saudável, a receber ezetimiba isolada, de outro estudo (n = 17). Num estudo diferente, um doente com transplante renal e insuficiência renal grave, que estava a receber ciclosporina e múltiplas outras medicações, demonstrou uma exposição 12 vezes maior à ezetimiba total, em comparação aos controlos simultâneos que receberam só ezetimiba. Num estudo cruzado de duas fases 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 (variação de 10% de diminuição a 51% de aumento) em comparação com uma dose única de 100 mg de ciclosporina. Não se realizou um estudo controlado sobre o efeito da ezetimiba coadministrada na exposição à ciclosporina em doentes com transplante renal. Deve-se ter cuidado ao iniciar ezetimiba num doente que esteja a tomar a ciclosporina. As concentrações de ezetimiba devem ser monitorizadas em doentes a receber Atorduo e ciclosporina (ver secção 4.4).

*Fibratos:* Nos doentes a receber fenofibrato e ezetimiba, os médicos devem estar conscientes do possível risco de colelitíase e da doença da vesícula biliar (ver secções 4.4 e 4.8).

Se houver suspeita de colelitíase num doente a receber ezetimiba e fenofibrato, são indicadas investigações da vesícula biliar e esta terapêutica deve ser descontinuada (ver secção 4.8).

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

A coadministração de ezetimiba com outros fibratos não foi estudada.

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

*Efeitos do Atorduo na farmacocinética de outros medicamentos*

## **Atorvastatina**

*Digoxina:* Quando foram administradas concomitantemente doses múltiplas de digoxina e 10 mg de atorvastatina, as concentrações plasmáticas de digoxina de estado estacionário aumentaram ligeiramente. Os doentes 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, que voltou ao normal 15 dias depois do tratamento com atorvastatina.

Apesar de serem muito raros os casos notificados de interações clinicamente significativas com anticoagulantes, nos doentes a tomar anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina deve ser determinado antes de iniciar a atorvastatina e com a frequência suficiente durante o início do tratamento, de modo a garantir que não ocorrerem alterações significativas no tempo de protrombina. Uma vez documentado um tempo de protrombina estável, os tempos de protrombina podem ser monitorizados nos intervalos geralmente recomendados para doentes que utilizam anticoagulantes cumarínicos. Se a dose de atorvastatina for alterada ou descontinuada, deverá ser repetido o mesmo procedimento. A terapêutica com atorvastatina não foi associada a hemorragias ou alterações no tempo de protrombina em doentes que não tomam anticoagulantes.

**Tabela 2 : Efeito da atorvastatina na farmacocinética de medicamentos coadministrados**

Atorvastatina e regime de dosagem	Medicamento coadministrado		
	Medicamento + Dose (mg)	Taxa de AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendação clínica
80 mg OD por 10 dias	Digoxina 0.25 mg OD, 20 dias	1,15	Os doentes a receber digoxina devem ser monitorizados adequadamente.
40 mg OD por 22 dias	Contracetivo oral OD, 2 meses - Noretisterona 1 mg - Etinilestradiol 35 microgramas	1,28 1,19	Nenhuma recomendação específica.
80 mg OD por 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 por 4 dias	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dias	0,73	Nenhuma recomendação específica.
10 mg, OD por 4 dias	Fosamprenavir 700 mg BID + Ritonavir 100 mg BID, 14 dias	0,99	Nenhuma recomendação específica.

<sup>&</sup> Representa o rácio de tratamentos (medicamento coadministrado mais atorvastatina versus atorvastatina isolada).

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

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

### **Ezetimiba**

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

Em estudos de interação clínica, a ezetimiba não teve efeito sobre a farmacocinética da dapsona, dextrometorfano, digoxina, contracetivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), glipizida, tolbutamida ou midazolam durante a coadministração.

A cimetidina, coadministrada com ezetimiba, não teve efeito sobre a biodisponibilidade da ezetimiba.

Anticoagulantes: Num estudo com doze homens adultos saudáveis, a administração concomitante de ezetimiba (10 mg uma vez ao dia) não teve efeito significativo na biodisponibilidade da varfarina e no tempo de protrombina. No entanto, houve relatos pós-comercialização de aumento da Razão Normalizada Internacional (INR) em doentes que receberam ezetimiba adicionada à varfarina ou fluindiona. Se a atorvastatina/ezetimiba for adicionada à varfarina, a outro anticoagulante cumarínico ou à fluindiona, o INR deve ser monitorizado adequadamente (ver secção 4.4).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos apropriados durante o tratamento (ver a secção 4.3).

##### Gravidez

Atorduo é contraindicado durante a gravidez (ver a secção 4.3). Não há dados clínicos disponíveis sobre a utilização de Atorduo durante a gravidez.

##### *Atorvastatina*

A segurança em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não foram realizados ensaios clínicos controlados, com atorvastatina, em mulheres grávidas. As notificações recebidas de anomalias congénitas após exposição intrauterina a inibidores da redutase da HMG-CoA foram raras. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

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

Por esses motivos, Atorduo não deve ser utilizado em mulheres grávidas, as que estão a tentar engravidar ou suspeitar que estão grávidas. O tratamento com atorvastatina/ezetimiba deve ser suspenso durante a gravidez ou até que se determine que a mulher não está grávida (ver a secção 4.3).

##### *Ezetimiba*

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

##### Amamentação

A atorvastatina/ezetimiba está contraindicada durante a amamentação (ver secção 4.3).

Devido ao potencial de reações adversas graves, as mulheres que tomam Atorduo não devem amamentar os seus bebés. Em ratos, as concentrações plasmáticas de atorvastatina e dos seus metabolitos ativos são semelhantes às detetadas no leite. Estudos em ratos mostraram que a ezetimiba é excretada no leite materno. Não se sabe se os componentes ativos deste medicamento são excretados no leite materno humano.

##### Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com Atorduo.

##### *Atorvastatina*

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

#### *Ezetimiba*

A ezetimiba não teve efeito sobre a fertilidade de ratos machos ou fêmeas.

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

Os efeitos de Atorduo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. No entanto, ao conduzir veículos ou operar máquinas, deve-se ter em consideração que foram relatadas tonturas.

### 4.8 Efeitos indesejáveis

Lista tabulada de reações adversas

As frequências são definidas como: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); Frequentes ( $1/100$  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 (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de órgãos MedDRA	Frequente	Pouco Frequente	Raro	Muito Raro	Desconhecido
Infeções 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 da nutrição	hiperglicemia <sup>1</sup>	hipoglicemia <sup>1</sup> , aumento de peso <sup>1</sup> , anorexia <sup>1,2</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>	tonturas <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> , Miastenia grave
Afeções oculares		visão turva <sup>1</sup>	distúrbio visual <sup>1</sup>		Miastenia ocular
Afeções do ouvido e do labirinto		acufeno <sup>1</sup>		perda de audição <sup>1</sup>	
Vasculopatias		Afrontamento <sup>2</sup> , hipertensão <sup>2</sup>			

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	dor faringolaríngea <sup>1</sup> , epistaxe <sup>1</sup>	tosse <sup>2</sup>			dispneia <sup>2</sup>
Doenças gastrointestinais	obstipação <sup>1</sup> , flatulência <sup>1,2</sup> , dispepsia <sup>1</sup> , náusea <sup>1</sup> , diarreia <sup>1,2</sup> , dor abdominal <sup>2</sup>	vômito <sup>1</sup> , dor abdominal superior e inferior <sup>1</sup> , eructação <sup>1</sup> , pancreatite <sup>1</sup> , dispepsia <sup>2</sup> , doença do refluxo gastroesofágico <sup>2</sup> , náusea <sup>2</sup> , boca seca <sup>2</sup> , gastrite <sup>2</sup>			pancreatite <sup>2</sup> , obstipação <sup>2</sup>
Afeções hepatobiliares		hepatite <sup>1</sup>	colestase <sup>1</sup>	insuficiência hepática <sup>1</sup>	hepatite <sup>2</sup> , colelitíase <sup>2</sup> , colecistite <sup>2</sup>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		urticária <sup>1,2</sup> , prurido <sup>1,2</sup> , erupção cutânea <sup>2</sup> , alopecia <sup>1</sup>	edema angioneurótico <sup>1</sup> , dermatite bolhosa incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica <sup>1</sup>		eritema multiforme <sup>2</sup>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	mialgia <sup>1,2</sup> , artralgia <sup>1</sup> , dor nas extremidades <sup>1</sup> , espasmos musculares <sup>1</sup> , inchaço das articulações <sup>1</sup> , dor nas costas <sup>1</sup>	Dor no pescoço <sup>2</sup> , fadiga muscular <sup>2</sup> , artralgia <sup>2</sup> , espasmos musculares <sup>2</sup> , dor nas costas <sup>2</sup> , dor nas extremidades <sup>2</sup>	miopatia <sup>1</sup> , miosite <sup>1</sup> , rabdomiólise <sup>1</sup> , rutura muscular <sup>1</sup> , tendinopatia às vezes complicada por rutura <sup>1</sup>	Síndrome do tipo lúpus <sup>1</sup>	miopatia necrotizante imunomediada <sup>1</sup> , miopatia/rabdomiólise <sup>2</sup> (ver 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 geral <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	Teste da função hepática anormal <sup>1</sup> , aumento da creatinaquinase no sangue <sup>1</sup> , aumento da ALT e/ou AST <sup>2</sup>	leucócitos na urina positivos <sup>1</sup> , aumento da creatinaquinase no sangue <sup>2</sup> , aumento da gama-glutamyltransferase <sup>2</sup> , teste da função hepática anormal <sup>2</sup>			
--------------------------------------	--	---	--	--	--

1 Relatado com atorvastatina

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

Foram notificados os seguintes acontecimentos adversos com certas estatinas:

- disfunção sexual
- casos excepcionais de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de 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>, triglicéridos aumentados, história 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

### *Atorduo*

Em caso de sobredosagem, devem ser adotadas medidas sintomáticas e de suporte.

Devem ser realizados testes de função hepática e os níveis séricos de CPK devem ser monitorizados.

### *Atorvastatina*

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

### *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 geralmente bem tolerada.

Foram notificados alguns casos de sobredosagem: a maioria não foi associada a experiências adversas. As experiências adversas relatadas não foram graves. Nos animais, não se observou toxicidade após a administração de doses orais únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba em ratos e ratinhos e 3.000 mg/kg em cães.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

ATC: C10BA05

CFT: 3.7 - Antidislipidémicos

Grupo farmacoterapêutico: Antidislipidémicos, Combinação de vários modificadores de lípidos, código ATC: C10BA05

Atorduo é um produto hipolipemiante que inibe seletivamente a absorção intestinal de colesterol e esteróis vegetais relacionados e inibe a síntese endógena de colesterol.

#### Mecanismo de ação

##### *Atorduo*

O colesterol plasmático é derivado da absorção intestinal e síntese endógena. Este medicamento contém ezetimiba e atorvastatina, dois compostos hipolipemiantes com mecanismos de ação complementares. Atorduo reduz o colesterol total elevado (C-total), C-LDL, apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) e colesterol de lipoproteína de não alta densidade (C não-HDL) e aumenta o colesterol de lipoproteína de alta densidade (C-HDL) através da dupla inibição da absorção e síntese do colesterol.

##### *Atorvastatina*

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

A atorvastatina reduz o colesterol plasmático e as concentrações séricas de lipoproteínas ao inibir a redutase da HMG-CoA e subsequentemente a biossíntese de colesterol no fígado e aumenta o número de recetores hepáticos de LDL na superfície celular para 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 na atividade do recetor de LDL juntamente com uma mudança

benéfica na qualidade das partículas de LDL circulantes. A atorvastatina é eficaz na redução do C-LDL em doentes com hipercolesterolemia familiar homocigótica, uma população que normalmente não responde a medicamentos hipolipemiantes.

A atorvastatina demonstrou reduzir as concentrações de C-total (30%-46%), C-LDL (41%-61%), apolipoproteína B (34%-50%) e triglicéridos (14%-33%) enquanto produziu aumentos variáveis em C-HDL e apolipoproteína A1 num estudo de dose-resposta. Estes resultados são consistentes em doentes com hipercolesterolemia familiar heterocigótica, formas não familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mista, incluindo doentes com diabetes mellitus não insulino-dependentes.

As reduções de C-total, C-LDL e apolipoproteína B demonstraram reduzir o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular.

### *Ezetimiba*

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

A ezetimiba fixa-se na bordadura em escova do intestino delgado e inibe a absorção de colesterol, levando a uma diminuição no fornecimento de colesterol intestinal ao fígado; as estatinas reduzem a síntese de colesterol no fígado e, juntos, esses mecanismos distintos proporcionam uma redução complementar do colesterol. Num estudo clínico de 2 semanas em 18 doentes hipercolesterolémicos, a ezetimiba inibiu a absorção intestinal de colesterol em 54%, em comparação com 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 de [14C]-colesterol sem efeito sobre a absorção de triglicéridos, ácidos gordos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol ou vitaminas lipossolúveis A e D.

### População pediátrica

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### *Atorduo*

Este medicamento demonstrou ser bioequivalente à coadministração de doses correspondentes de comprimidos de ezetimiba e atorvastatina.

### Absorção

#### *Atorvastatina*

A atorvastatina é rapidamente absorvida após administração oral; as concentrações plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) ocorrem dentro de 1 a 2 horas. A extensão da absorção aumenta proporcionalmente à dose de atorvastatina. Após administração oral, os comprimidos revestidos por 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 inibitória da redutase da HMG-CoA é de aproximadamente 30%. A baixa

disponibilidade sistêmica é atribuída à depuração pré-sistêmica na mucosa gastrointestinal e/ou metabolismo hepático de primeira passagem.

#### *Ezetimiba*

Após administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e extensivamente conjugada a um glucurônido fenólico farmacologicamente ativo (glucurônido de ezetimiba). A média das concentrações plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) ocorre dentro de 1 a 2 horas para glucurônido de ezetimiba e 4 a 12 horas para ezetimiba. A biodisponibilidade absoluta da ezetimiba não pode ser determinada, pois 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 na forma de comprimidos de 10 mg.

#### Distribuição

##### *Atorvastatina*

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

##### *Ezetimiba*

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

#### Biotransformação

##### *Atorvastatina*

A atorvastatina é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 em derivados orto e para-hidroxilados e vários produtos de beta-oxidação. Além de outras vias, esses produtos são metabolizados por glucuronidação. In vitro, a inibição da redutase da HMG-CoA por metabolitos orto e para-hidroxilados é equivalente à da atorvastatina. Aproximadamente 70% da atividade inibitória circulante da redutase da HMG-CoA é atribuída a metabolitos ativos.

##### *Ezetimiba*

A ezetimiba é metabolizada principalmente no intestino delgado e no fígado via conjugação de glucurônidos (uma reação de fase II) com subsequente excreção biliar. Em todas as espécies estudadas foi observado um metabolismo oxidativo mínimo (uma reação de fase I). A ezetimiba e o glucurônido de ezetimiba são os principais compostos derivados de medicamentos detetados no plasma, constituindo aproximadamente 10 a 20% e 80 a 90% do total de medicamentos no plasma, respectivamente. Tanto a ezetimiba quanto o glucurônido de ezetimiba são eliminados lentamente do plasma com evidência significativa de reciclagem entero-hepática. A semivida da ezetimiba e do glucurônido de ezetimiba é de aproximadamente 22 horas.

#### Eliminação

##### *Atorvastatina*

A atorvastatina é eliminada principalmente na biliar após metabolismo hepático e/ou extra-hepático. No entanto, o medicamento não parece sofrer recirculação entero-hepática significativa. A semivida média de eliminação plasmática da atorvastatina em humanos é de aproximadamente 14 horas. A semivida da atividade inibitória da redutase da HMG-CoA é de aproximadamente 20 a 30 horas devido à contribuição de metabolitos ativos.

A atorvastatina é um substrato dos transportadores hepáticos, polipeptídeo transportador de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1) e transportador 1B3 (OATP1B3). Metabolitos de atorvastatina são substratos de OATP1B1. A atorvastatina também é identificada como substrato dos transportadores

de efluxo P-glicoproteína (P-gp) e proteína de resistência ao cancro de mama (BCRP), o que pode limitar a absorção intestinal e a depuração biliar da atorvastatina.

#### *Ezetimiba*

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

#### Idoso

##### *Atorvastatina*

As concentrações plasmáticas de atorvastatina e seus metabolitos ativos são maiores em idosos saudáveis do que em adultos jovens, enquanto os efeitos lipídicos foram comparáveis aos observados em populações de doentes mais jovens.

##### *Ezetimiba*

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

#### Compromisso hepático

##### *Atorvastatina*

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

##### *Ezetimiba*

Após a administração de uma dose única de 10 mg de ezetimiba, a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,7 vezes em doentes com compromisso hepático leve (pontuação de Child-Pugh 5 ou 6), em comparação com indivíduos saudáveis. Num estudo de dose múltipla de 14 dias (10 mg por dia) em doentes com compromisso hepático moderado (pontuação 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 ajuste de dose para doentes com compromisso hepático leve. Devido aos efeitos desconhecidos do aumento da exposição à ezetimiba em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (pontuação de Child-Pugh  $> 9$ ), a ezetimiba não é recomendada nestes doentes (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Compromisso renal

##### *Atorvastatina*

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

##### *Ezetimiba*

Após a administração de uma dose única de 10 mg de ezetimiba em doentes com doença renal grave (n = 8; média de ClCr  $\leq 30$  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 é considerado clinicamente significativo. Não é necessário qualquer ajuste de dose para doentes com compromisso renal.

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

#### Sexo

##### *Atorvastatina*

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

#### *Ezetimiba*

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

#### Polimorfismo SLCO1B1

##### *Atorvastatina*

A captação hepática de todos os inibidores da redutase da HMG-CoA, incluindo a atorvastatina, envolve o transportador OATP1B1. Em doentes com polimorfismo SLCO1B1 existe um risco acrescido de exposição à atorvastatina, o que pode levar a um risco aumentado de rabdomiólise (ver secção 4.4). O polimorfismo no gene que codifica OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) está associado a uma exposição (AUC) à atorvastatina 2,4 vezes maior do que em indivíduos sem essa variante de genótipo (c.521TT). Nestes doentes, também é possível um compromisso genético da captação hepática de atorvastatina. As possíveis consequências para a eficácia são desconhecidas.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### *Atorduo*

Em estudos de coadministração com ezetimiba e estatinas, os efeitos tóxicos observados foram essencialmente aqueles tipicamente associados às estatinas. Alguns dos efeitos tóxicos foram mais pronunciados do que os observados durante o tratamento apenas com estatinas. Isto é atribuído às interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas na terapia de coadministração. Tais interações não ocorreram nos estudos clínicos. Ocorreram casos de miopatias em ratos apenas após exposição a doses várias vezes superiores à dose terapêutica humana (aproximadamente 20 vezes o nível de AUC das estatinas e 500 a 2000 vezes o nível de AUC dos metabolitos ativos).

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

A coadministração de ezetimiba e estatinas não foi teratogénica em ratos. Foi observado um número reduzido de deformidades esqueléticas (fusão de vértebras torácicas e lombares, redução do número de vértebras lombares) em coelhas fêmeas prenhes.

#### *Atorvastatina*

O potencial mutagénico e clastogénico da atorvastatina foi negativa numa bateria de 4 testes in vitro e 1 ensaio in vivo. A atorvastatina não demonstrou ser carcinogénica em ratos, mas doses altas em ratos (resultando em 6 a 11 vezes a AUC<sub>0-24h</sub> alcançada em humanos na dose mais alta recomendada) mostraram adenomas hepatocelulares em machos e carcinomas hepatocelulares em fêmeas.

Há evidências de estudos experimentais em animais de que os inibidores da redutase da HMG-CoA podem afetar o desenvolvimento de embriões ou fetos. Em ratos, coelhos e cães, a atorvastatina não teve efeito sobre a fertilidade e não foi teratogénica, no entanto, quando administrada em doses tóxicas para a mãe, foi observada toxicidade fetal em ratos e coelhos. O desenvolvimento das crias dos ratos foi atrasado e a sobrevivência pós-natal reduzida durante a exposição das mães a altas doses de atorvastatina. Em ratos, há evidência de transferência placentária. Em ratos, as concentrações plasmáticas de atorvastatina são semelhantes às do leite. Não se sabe se a atorvastatina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

### *Ezetimiba*

Estudos de toxicidade crônica com ezetimiba em animais, 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 vesícula biliar aumentou entre 2,5 a 3,5. No entanto, num estudo de um ano em cães que receberam doses de até 300 mg/kg/dia, não foi observado aumento da incidência de colelitíase ou outros efeitos hepatobiliares. O significado desses dados para os humanos não é conhecido. Um risco litogênico associado à utilização terapêutica da ezetimiba não pode ser descartado.

Estudos de carcinogenicidade de longa duração com ezetimiba foram negativos.

A ezetimiba não teve efeito sobre a fertilidade de ratos machos ou fêmeas, nem foi considerada teratogênica em ratos ou coelhos, nem afetou o desenvolvimento pré-natal ou pós-natal. A ezetimiba atravessou a barreira placentária em ratas e coelhas prenhes que receberam doses múltiplas de 1.000 mg/kg/dia. A coadministração de ezetimiba com lovastatina resultou em efeitos letais para o embrião.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo:

Carbonato de cálcio  
Hidroxiopropilcelulose  
Polissorbato 80  
Croscamelose sódica (SD711)  
Esferas de açúcar (contêm sacarose e amido de milho)  
Talco  
Manitol  
Celulose microcristalina  
Hidroxiopropilcelulose de baixa substituição (L-HPC B1)  
Povidona K-25  
Laurilsulfato de sódio  
Estearato de magnésio

#### Invólucro da cápsula:

##### Atorduo cápsulas 10 mg + 10 mg:

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

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

##### Atorduo cápsulas 20 mg + 10 mg:

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

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

##### Atorduo cápsulas duras de 40 mg + 10 mg:

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

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

36 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 <e equipamento especial para utilização, administração ou implantação>**

30, 60, 70, 80, 90, 100 ou 120 cápsulas em blister 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 não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

*Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.  
Hungria*

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

N.º de registo: 5852249 - 30 cápsulas, 10 mg + 10 mg, blister OPA/Al/PVC//Al.

N.º de registo: 5852264 - 30 cápsulas, 20 mg + 10 mg, blister OPA/Al/PVC//Al.

N.º de registo: 5852306 - 30 cápsulas, 40 mg + 10 mg, blister OPA/Al/PVC//Al.

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

Data da primeira autorização: 24/02/2023

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

05/2023