

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lipocomb 10 mg/10 mg cápsulas

Lipocomb 20 mg/10 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lipocomb 10 mg/10 mg cápsulas

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

Lipocomb 20 mg/10 mg cápsulas

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Lipocomb 10 mg/10 mg cápsulas: Cápsula de gelatina rígida de tipo Coni Snap, tamanho 0, com fecho automático e sem marcação, com cabeça amarela e corpo amarelo contendo dois comprimidos. O comprimento da cápsula é de aproximadamente 21,7 mm ($\pm 0,5$ mm).

Lipocomb 20 mg/10 mg cápsulas: Cápsula de gelatina rígida de tipo Coni Snap, tamanho 0, com fecho automático e sem marcação, com cabeça cor de caramelo e corpo amarelo contendo dois comprimidos. O comprimento da cápsula é de aproximadamente 21,7 mm ($\pm 0,5$ mm).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lipocomb está indicado como adjuvante da dieta para o tratamento de hipercolesterolemia primária 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.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Lipocomb 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.

O doente deverá estar a fazer uma dieta hipolipemiante apropriada e deverá continuar essa mesma dieta durante o tratamento com Lipocomb.

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

Lipocomb não é adequado para terapêutica inicial. A iniciação do tratamento ou ajuste posológico, se necessário, deve ser apenas efetuada 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.

Lipocomb 10 mg/10 mg e 20 mg/10 mg cápsulas não é adequado para o tratamento de doentes que requeiram uma dose de 40 mg de rosuvastatina.

Lipocomb deve ser administrado ≥ 2 horas antes ou ≥ 4 horas após a administração de um sequestrante do ácido biliar.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Lipocomb 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.

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. A iniciação do tratamento ou ajuste posológico, se necessário, deve ser apenas efetuada 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.

Insuficiência 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 5 a 6 na escala de Child Pugh). O tratamento com Lipocomb não é recomendado em doentes com disfunção hepática moderada (pontuação 7 a 9 na escala de Child Pugh) ou grave (pontuação >9 na escala de Child Pugh) (ver secções 4.4 e 5.2). Lipocomb está contraindicado em doentes com doença hepática ativa (ver secção 4.3).

Raça

Tem sido observado um aumento da exposição sistémica de rosuvastatina em indivíduos Asiáticos (ver secções 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 por terem esses tipos específicos de polimorfismos, recomenda-se uma dose diária inferior de Lipocomb.

Posologia em doentes com fatores predisponentes para miopatia

A dose inicial recomendada é de 5 mg de rosuvastatina 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 Lipocomb 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 Lipocomb. Em situações em que a administração concomitante destes medicamentos com Lipocomb 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

Para administração oral.

Lipocomb 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

Lipocomb está contraindicado:

- em doentes com hipersensibilidade às substâncias ativas (rosuvastatina, ezetimiba) 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 com potencial para engravidar que não adotam medidas contraceptivas 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

Efeitos musculoesqueléticos

Efeitos musculoesqueléticos, 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 notificados casos de miopatia e rabdomiólise. No entanto, a rabdomiólise foi notificada 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 se suspeitar de miopatia com base nos sintomas musculares ou se esta condição for confirmada pelo nível de creatina quinase, a ezetimiba, qualquer estatina e qualquer um destes fármacos que se sabe estarem associados com um aumento do risco de rabdomiólise, que o doente esteja a tomar de forma concomitante, devem ser imediatamente interrompidos. Todos os doentes que comecem o tratamento devem ser aconselhados a notificar de imediato qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza musculares que ocorram sem explicação (ver secção 4.8).

Medição da creatina quinase

A creatina quinase (CK) não deve ser medida após exercício físico intenso ou na presença de qualquer outra causa alternativa passível de aumentar os níveis de CK, uma vez que podem confundir a interpretação dos resultados.

Se os níveis basais de CK estiverem significativamente elevados (>5xLSN), deverão ser reavaliados após 5-7 dias para confirmar os resultados. Se a repetição do teste confirmar um valor basal de CK >5xLSN, o tratamento não deverá ser iniciado.

Antes do tratamento

Lipocomb, tal como outros inibidores da redutase da HMG-CoA, deverá ser prescrito com precaução em doentes com fatores predisponentes para miopatia/rabdomiólise. Tais fatores incluem:

- compromisso renal
- hipotireoidismo
- antecedentes pessoais ou familiares de alterações musculares hereditárias
- antecedentes de toxicidade muscular com outro inibidor da redutase da HMG-CoA ou fibrato

- abuso de álcool
- idade >70 anos
- situações em que possa ocorrer um aumento dos níveis plasmáticos (ver secção 5.2)
- utilização 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 (>5xLSN), o tratamento não deverá ser iniciado.

Durante o tratamento

Os doentes devem ser aconselhados a notificar imediatamente qualquer 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 (>5xLSN) ou se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário (mesmo com níveis de CK ≤5xLSN). 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 creatina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.

Em ensaios clínicos não houve evidência de aumento de efeitos musculoesqueléticos no número reduzido de doentes tratados com rosuvastatina e terapêutica concomitante. Observou-se, no entanto, um aumento da incidência de miosite e de miopatia em doentes tratados com outros inibidores da redutase da HMG-CoA em associação com derivados do ácido fibríco, 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 Lipocomb com gemfibrozil não é recomendada. O benefício de alterações adicionais nos níveis lipídicos, resultantes da associação de Lipocomb com fibratos ou niacina, deverá ser cuidadosamente considerado em relação aos potenciais riscos de tais associações.

Lipocomb não deve ser utilizado em qualquer doente com uma situação aguda grave, sugestiva de miopatia ou de predisposição para o desenvolvimento de falência renal secundária a rabdomiólise (p. ex. sépsis, hipotensão, grande cirurgia, trauma, disfunções metabólicas, endócrinas e eletrolíticas graves ou convulsões não controladas).

Ácido fusídico

Lipocomb não pode ser coadministrado com formulações sistémicas de ácido fusídico ou no espaço de 7 dias após ter parado o tratamento com ácido fusídico. Em doentes em que a administração de ácido fusídico é considerada essencial, o tratamento com estatina deve ser suspenso durante a duração do tratamento com ácido fusídico. Existem relatos de rabdomiólise (incluindo algumas fatalidades) em doentes que receberam a combinação de ácido fusídico e estatinas (ver secção 4.5). O doente deve ser aconselhado a procurar conselho médico imediatamente se tiver alguns sintomas de fraqueza muscular, dor ou sensibilidade.

O tratamento com estatina pode ser retomado sete dias após a última dose de ácido fusídico.

Em circunstâncias excepcionais, em que o ácido fusídico sistémico é necessário, por ex., para o tratamento de infeções graves, a necessidade de coadministração de Lipocomb e ácido fusídico apenas deve ser considerada numa base de caso a caso e sob rigorosa supervisão médica.

Efeitos hepáticos

Em ensaios clínicos controlados de administração concomitante em doentes tratados com ezetimiba e uma estatina, observaram-se aumentos consecutivos das transaminases (≥3 vezes o limite superior da normalidade [LSN]).

Recomenda-se que sejam realizados testes da função hepática 3 meses após o início do tratamento com rosuvastatina. Se o nível das transaminases séricas exceder 3 vezes o limite superior da normalidade, a rosuvastatina deve ser interrompida 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 Lipocomb.

Devido aos efeitos desconhecidos do aumento da exposição à ezetimiba em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave, Lipocomb 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 ser preditiva de doença renal aguda ou progressiva (ver secção 4.8).

Raça

Estudos de farmacocinética de rosuvastatina revelaram um aumento da exposição em indivíduos Asiáticos, comparativamente aos indivíduos Caucasianos (ver secções 4.2 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 Lipocomb em doentes com 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 Lipocomb seja ajustada (ver secções 4.2 e 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). Os sintomas observados incluem dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial, a terapêutica com estatina deve ser interrompida.

Diabetes mellitus

Alguma evidência sugere que as estatinas como classe farmacológica aumentam a glicemia e, em alguns doentes, com elevado risco de desenvolvimento de diabetes, podem originar níveis de hiperglicemia, cujo tratamento convencional da diabetes seja apropriado. Este risco é, no entanto, compensado pela redução do risco vascular verificado com as estatinas e, portanto, não deve ser motivo para interrupção do tratamento. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos aumentados, hipertensão) devem ser monitorizados quer clínica quer bioquimicamente de acordo com as normas de orientação terapêutica nacionais. No estudo JUPITER, a frequência global 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 e 6,9 mmol/l.

Fibratos

A segurança e eficácia de ezetimiba administrada com fibratos não foram ainda estabelecidas. Caso se suspeite de colelitíase num doente a receber Lipocomb e fenofibrato, são indicados exames complementares de diagnóstico de avaliação da vesícula biliar e esta terapêutica deve ser interrompida (ver secções 4.5 e 4.8).

Anticoagulantes

Se Lipocomb 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.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Lipocomb em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas, por conseguinte, a sua utilização não é recomendada nesta faixa etária.

Doença hepática e álcool

Lipocomb deve ser utilizado com precaução em doentes que ingerem quantidades excessivas de álcool e/ou têm histórico de doença hepática.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Contraindicações

Ciclosporina: 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 secção 4.3). A administração concomitante não provocou alteração da concentração plasmática da ciclosporina.

A administração concomitante de Lipocomb e ciclosporina é contraindicada (ver secção 4.3). 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 doze indivíduos saudáveis, a administração diária de 20 mg de ezetimiba durante 8 dias com uma dose única de 100 mg de ciclosporina, no Dia 7, resultou num aumento médio de 15% na AUC da ciclosporina (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 se desconhecer o mecanismo de interação exato, a utilização concomitante com inibidores da protease pode aumentar fortemente a exposição à rosuvastatina (ver Tabela na secção 4.5). 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_{max} da rosuvastatina em aproximadamente três vezes e sete vezes, respetivamente. A utilização concomitante de rosuvastatina e algumas combinações de inibidores da protease pode ser considerada após cuidadosa avaliação dos ajustes na dose de rosuvastatina baseados no aumento expectável da exposição à rosuvastatina (ver secções 4.2, 4.4 e Tabela na secção 4.5). A combinação não é adequada para terapêutica inicial. A iniciação do tratamento ou ajuste posológico, se necessário, deve ser apenas efetuada 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 Lipocomb com medicamentos que são inibidores destas proteínas transportadoras pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas da rosuvastatina e num risco aumentado de miopatia (ver secções 4.2, 4.4 e Tabela na secção 4.5).

Gemfibrozil e outros medicamentos hipolipemiantes: A utilização concomitante de rosuvastatina e gemfibrozil resultou num aumento para o dobro da C_{max} e AUC da rosuvastatina (ver secção 4.4). Com

base em dados de estudos de interação específicos, não é esperada nenhuma interação farmacocinética relevante com fenofibrato, contudo, pode ocorrer uma interação farmacodinâmica.

O gemfibrozil, fenofibrato, outros fibratos e niacina (ácido nicotínico) em doses hipolipemiantes (> ou igual 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 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 de forma modesta as concentrações de ezetimiba total (aproximadamente 1,5 e 1,7 vezes, respetivamente). A administração concomitante de ezetimiba com outros fibratos não foi estudada. 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 de 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 (farmacodinâmico ou farmacocinético, ou ambos) ainda não é conhecido. Existem relatos de rabdomiólise (incluindo algumas fatalidades) em doentes que receberam esta combinação.

Se o tratamento com ácido fusídico for necessário, o tratamento com rosuvastatina deve ser suspenso durante a duração do tratamento com ácido fusídico. **Ver também a secção 4.4.**

Outras interações

Antiácidos: A administração simultânea de rosuvastatina com uma suspensão de antiácido contendo hidróxido de alumínio e de magnésio originou uma redução de aproximadamente 50% da concentração plasmática de rosuvastatina. Este efeito foi atenuado quando o antiácido foi administrado 2 horas após a administração de rosuvastatina. Não foi investigada a relevância clínica desta interação. A administração concomitante de antiácidos diminuiu a taxa de absorção de ezetimiba, mas não teve qualquer efeito na biodisponibilidade de ezetimiba. Esta diminuição na taxa de absorção não é considerada clinicamente significativa.

Eritromicina: A utilização concomitante de rosuvastatina e eritromicina resultou num decréscimo de 20% na AUC_{0-t} e um decréscimo de 30% na C_{max} da 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* demonstram 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 observaram interações clinicamente relevantes entre a rosuvastatina quer com o fluconazol (um inibidor do CYP2C9 e CYP3A4) quer com o cetoconazol (um inibidor do CYP2A6 e CYP3A4).

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

Antagonistas da Vitamina K: 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 do Quociente Normalizado Internacional (INR). A interrupção ou redução da dose de rosuvastatina pode resultar num decréscimo do INR. Nestas situações, é desejável a monitorização apropriada do INR.

A administração concomitante de ezetimiba (10 mg uma vez por dia) não teve qualquer efeito na biodisponibilidade da varfarina e no tempo de protrombina num estudo realizado em doze adultos do sexo masculino saudáveis. No entanto, existem notificações pós-comercialização de um aumento do Quociente Normalizado Internacional (INR) em doentes a quem foi administrado ezetimiba concomitantemente com varfarina ou fluindiona. Se Lipocomb for adicionado à varfarina, a outro anticoagulante cumarínico ou a fluindiona, o INR deve ser devidamente monitorizado (ver secção 4.4).

Contraceptivo oral/terapêutica hormonal de substituição (THS): A utilização concomitante de rosuvastatina e um contraceptivo 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 aquando a seleção da dose do contraceptivo oral. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em indivíduos a tomar concomitantemente rosuvastatina e THS e, como tal um efeito semelhante não pode ser excluído. Contudo, em ensaios clínicos, esta associação tem sido amplamente utilizada em mulheres e foi bem tolerada.

Em estudos de interação clínica, a ezetimiba não teve qualquer efeito na farmacocinética dos contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel).

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

Estatinas: Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas aquando da administração concomitante de ezetimiba com atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina ou rosuvastatina.

Outros medicamentos: Com base em dados de estudos de interação específicos, não são esperadas interações clinicamente relevantes entre a rosuvastatina e a digoxina.

Em estudos de interação clínica, a ezetimiba não teve qualquer efeito na farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida ou midazolam durante a administração concomitante. A cimetidina, quando administrada concomitantemente com ezetimiba, não teve efeito na biodisponibilidade de ezetimiba.

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

Regime posológico do fármaco que interage	Regime posológico de rosuvastatina	Alteração na AUC da rosuvastatina*
Ciclosporina 75 mg BID a 200 mg BID, 6 meses	10 mg OD, 10 dias	7,1 vezes ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dias	5 mg dose única	3,8 vezes ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dias	10 mg, dose única	3,1 vezes ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dias	10 mg dose única	2,8- vezes ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, unidose	2,7-vezes ↑

Ombitasvir 25 mg/Paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/Dasabuvir 400 mg BID, 14 dias	5 mg, unidose	2,6-vezes ↑
Grazoprevir 200 mg/Elbasvir 50 mg OD, 11 dias	10 mg, unidose	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 dose de carga 300 mg seguido de 75 mg em 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	↔
Rifampicina 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% ↓
Baicalina 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 administrada em monoterapia. Os dados apresentados como alteração na % representam a % de diferença relativamente à rosuvastatina em monoterapia.

O aumento é indicado por “↑”, sem alterações por “↔”, diminuição por “↓”

**Foram realizados vários estudos de interação com diferentes dosagens de rosuvastatina, a tabela representa as razões mais significativas

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

A combinação não é adequada para terapêutica inicial. A iniciação do tratamento ou ajuste posológico, se necessário, deve ser apenas efetuada 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.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Lipocomb está contraindicado na gravidez e amamentação.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos apropriados.

Gravidez

Rosuvastatina:

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). Se a doente engravidar durante a utilização de Lipocomb, o tratamento deverá ser imediatamente interrompido.

Ezetimiba:

Não estão disponíveis dados clínicos sobre a utilização de ezetimiba durante a gravidez.

Estudos em animais sobre a utilização de ezetimiba em monoterapia não demonstraram quaisquer evidências de efeitos nefastos diretos ou indiretos na gravidez, desenvolvimento embriofetal, nascimento ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Amamentação

Rosuvastatina:

No rato, a rosuvastatina é excretada no leite. Não existem dados sobre a excreção de rosuvastatina no leite humano (ver secção 4.3).

Ezetimiba:

Estudos realizados em ratos demonstraram que a ezetimiba é excretada no leite. Desconhece-se se a ezetimiba é excretada no leite materno humano.

Fertilidade

Não estão disponíveis quaisquer dados de ensaios clínicos sobre os efeitos de ezetimiba na fertilidade humana. A ezetimiba não teve qualquer efeito na fertilidade de ratos fêmea ou macho (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lipocomb sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Não foram efetuados estudos para determinar o efeito de rosuvastatina e/ou ezetimiba sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, na condução de veículos ou utilização de máquinas, é necessário ter em conta que podem ocorrer tonturas durante o tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Em estudos clínicos com a duração máxima de 112 semanas, a ezetimiba 10 mg uma vez por dia foi administrada em monoterapia em 2.396 doentes, ou com uma estatina em 11.308 doentes ou com fenofibrato em 185 doentes. As reações adversas foram geralmente ligeiras e transitórias. A incidência global dos efeitos secundários foi semelhante entre a ezetimiba e o placebo. Da mesma forma, a taxa de descontinuação devido a efeitos adversos foi comparável entre a ezetimiba e o placebo.

De acordo com os dados disponíveis, 1.200 doentes em estudos clínicos tomaram concomitantemente rosuvastatina e ezetimiba. Conforme notificado na literatura publicada, os eventos adversos mais frequentes relacionados com o tratamento concomitante de rosuvastatina e ezetimiba em doentes com hipercolesterolemia são aumento das transaminases hepáticas, problemas gastrointestinais e dores musculares. Estes são efeitos indesejáveis conhecidos das substâncias ativas. No entanto, não é possível excluir uma interação farmacodinâmica, em termos de efeitos adversos, entre a rosuvastatina e a ezetimiba (ver secção 5.2).

Lista tabelada de reações adversas

A frequência de reações adversas é listada de acordo com a seguinte convenção: Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			trombocitopenia ²		trombocitopenia ⁵
Doenças do sistema imunitário			reações de hipersensibilidade incluindo angiedema ²		hipersensibilidade e (incluindo erupção cutânea, urticária, anafilaxia e angiedema) ⁵
Doenças endócrinas	diabetes mellitus ^{1, 2}				
Doenças do metabolismo e da nutrição		apetite diminuído ³			
Perturbações do foro psiquiátrico					depressão ^{2,5}
Doenças do sistema nervoso	cefaleia ^{2,4} , tonturas ²	parestesia ⁴		polineuropatia ² , perda de memória ²	neuropatia periférica ² alterações do sono (incluindo insônia e pesadelos) ² tonturas ⁵ ; parestesia ⁵
Vasculopatias		afrontamentos ³ ; hipertensão ³			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		tosse ³			tosse ² , dispneia ^{2,5}
Doenças gastrointestinais	obstipação ² , náuseas ² , dor abdominal ^{2,3} diarreia ³ ; flatulência ³	dispepsia ³ ; afeção de refluxo gastroesofágico ³ ; náuseas ³ boca seca ⁴ ; gastrite ⁴	pancreatite ²		diarreia ² pancreatite ⁵ ; obstipação ⁵
Afeções hepatobiliares			transaminases hepáticas aumentadas ²	icterícia ² , hepatite ²	hepatite ⁵ , colelitíase ⁵ , colecistite ⁵

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		prurido ^{2,4} , erupção cutânea ^{2,4} , urticária ^{2,4}			síndrome de Stevens-Johnson ² eritema multiforme ⁵
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	mialgia ^{2,4}	artralgia ³ ; espasmos musculares ³ ; dor cervical ³ dorsalgia ⁴ ; fraqueza muscular ⁴ ; dores nas extremidades ⁴	miopatia (incluindo miosite) ² , rabortomiólise ² , Síndrome tipo lúpus ² , ruptura muscular ²	artralgia ²	miopatia necrosante imunomediada ² , afeções dos tendões, por vezes complicadas devido a rutura ² , artralgia ⁵ , mialgia ⁵ ; miopatia/rabortomiólise ⁵ (ver secção 4.4)
Doenças renais e urinárias				hematúria ²	
Doenças dos órgãos genitais e da mama				ginecomastia ²	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	astenia ² fadiga ³	dor torácica ³ , dor ³ astenia ⁴ ; edema periférico ⁴			edema ² astenia ⁵
Exames complementares de diagnóstico	aumento de ALT e/ou AST ⁴	aumento de ALT e/ou AST ³ ; aumento da CPK no sangue ³ ; aumento da gama glutamiltransferase ³ ; teste anormal da função hepática ³			

¹A frequência dependerá da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum $\geq 5,6$ mmol/L, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, histórico de hipertensão) – para a rosuvastatina.

² Perfil de reações adversas para a rosuvastatina com base em dados de estudos clínicos e numa extensa experiência pós-comercialização.

³ Ezetimiba em monoterapia. Foram observadas reações adversas em doentes tratados com ezetimiba (N=2.396) e com maior incidência do que com o placebo (N=1.159)

⁴ Ezetimiba administrada concomitantemente com uma estatina. Foram observadas reações adversas em doentes a tomar ezetimiba administrada concomitantemente com uma estatina (N=11.308) e com maior incidência do que na estatina administrada em monoterapia (N=9.361).

⁵ Reações adversas adicionais de ezetimiba, notificadas na experiência pós-comercialização. Como estas reações adversas foram identificadas a partir de notificações espontâneas, as frequências reais são desconhecidas e não podem ser calculadas.

À semelhança de outros inibidores da redutase da HMG-CoA, a incidência de reações adversas ao fármaco tem tendência a depender da dose.

Efeitos renais: Em doentes tratados com rosuvastatina, foi observada proteinúria, detetada por tiras de teste, sendo maioritariamente de origem tubular. Foi observada uma variação dos valores de proteinúria, desde ausência ou vestígios até um resultado ++ ou superior, 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 variação menor, 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 a doença renal aguda ou progressiva.

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

Efeitos musculoesqueléticos: Têm sido notificados efeitos musculoesqueléticos, p. ex. mialgia, miopatia (incluindo miosite) e, raramente, rabdomiólise com ou sem insuficiência renal aguda, 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 relacionados com a dose; na maioria dos casos, essa elevação foi ligeira, assintomática e transitória. Se os níveis de CK forem elevados (>5xLSN), 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 a tomar rosuvastatina; a maioria dos casos foram ligeiros, assintomáticos e transitórios.

Foram notificados com algumas estatinas os seguintes eventos adversos:

- Disfunção sexual
- Casos excepcionais de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de longa duração (ver secção 4.4)

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

Valores laboratoriais

Em ensaios clínicos controlados em monoterapia, a incidência de aumentos clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST ≥ 3 X LSN, consecutivos) foi semelhante entre a ezetimiba (0,5%) e o placebo (0,3%). Em ensaios de administração concomitante, a incidência foi de 1,3% para doentes tratados com ezetimiba administrada concomitante com uma estatina e de 0,4% para doentes tratados com uma estatina em monoterapia. Estes aumentos foram geralmente assintomáticos, não associados a colestase e retomaram os valores basais após interrupção da terapêutica ou com a continuação do tratamento (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos, foi reportado CPK >10 X LSN para 4 de 1.674 (0,2%) doentes que receberam ezetimiba em monoterapia versus 1 de 786 (0,1%) doentes que receberam placebo, e para 1 de 917 (0,1%) doentes medicados concomitantemente com ezetimiba e uma estatina versus 4 de 929 (0,4%) doentes que receberam estatina em monoterapia. Não houve excesso de miopatia ou rabdomiólise associadas à ezetimiba em comparação com o braço de controlo relevante (placebo ou estatina em monoterapia) (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Lipocomb em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas (ver secção 5.1).

Rosuvastatina: As elevações da creatina quinase >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. Noutros aspetos, o perfil de segurança de rosuvastatina foi semelhante em crianças e adolescentes em comparação com adultos.

Ezetimiba:

Doentes pediátricos (dos 6 aos 17 anos de idade)

Num estudo que envolveu doentes pediátricos (dos 6 aos 10 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou não familiar (n=138), foi observado um aumento da ALT e/ou AST ($\geq 3xLSN$, em avaliações consecutivas) em 1,1% (1 doente) dos doentes do grupo que recebeu ezetimiba em comparação com 0% do grupo placebo. Não houve aumento da CPK ($\geq 10xLSN$). Não foram notificados casos de miopatia.

Num outro estudo 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) do braço de ezetimiba/simvastatina em comparação com 2% (2 doentes) no grupo de simvastatina em monoterapia; estes valores foram de 2% (2 doentes) e de 0%, respetivamente para a elevação de CPK ($\geq 10X LSN$). Não foram notificados casos de miopatia. Estes ensaios não foram adequado para comparação de reações adversas 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 do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do

INFARMED, I.P.

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)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

4.9 Sobredosagem

Não existem dados de literatura publicados sobre a sobredosagem de rosuvastatina.

Não existe um tratamento específico na eventualidade de ocorrer sobredosagem com rosuvastatina.

Nos estudos clínicos, a administração 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 5.000 mg/kg de ezetimiba em ratos e ratinhos e de 3.000 mg/kg em cães.

Foram notificados poucos casos de sobredosagem com ezetimiba: a maioria não foi associada a experiências adversas. As experiências adversas notificadas não foram graves.

Em caso de sobredosagem, devem ser aplicadas medidas sintomáticas e de suporte. Os níveis de CK e da função hepática devem ser monitorizados. A hemodiálise não será, provavelmente, benéfica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.7 Aparelho cardiovascular, Antidislipídemicos.,
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 redução do colesterol.

A rosuvastatina aumenta o número de receptores 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 abaixo). 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.

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

(alteração percentual média ajustada em relação aos valores basais)

Dose	N	C-LDL	C-Total	C-HDL	TG	C-não-HDL	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Ezetimiba

Mecanismo de ação

A ezetimiba é uma nova classe de compostos hipolipemiantes que inibem seletivamente a absorção intestinal de colesterol e esteróis vegetais relacionados. A ezetimiba é ativa por via oral e possui um mecanismo de ação que difere das outras classes de compostos hipocolesterolemiantes (p. ex., estatinas, sequestrantes dos ácidos biliares [resinas], derivados do ácido fibríco e estanois vegetais). O alvo molecular de ezetimiba é o transportador esteroide Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que é o responsável pela absorção intestinal de colesterol e de fitoesteróis.

A ezetimiba fixa-se na bordadura em escova do intestino delgado e inibe a absorção de colesterol, conduzindo a uma diminuição do aporte de colesterol intestinal para o fígado; as estatinas diminuem a síntese hepática do 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 hipercolesterolemicos, a ezetimiba inibiu a absorção intestinal de colesterol em 54%, em comparação com o placebo.

Efeitos farmacodinâmicos

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

Estudos epidemiológicos estabeleceram 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. Não foi ainda demonstrado um efeito benéfico de ezetimiba na morbidade e mortalidade cardiovascular.

Administração concomitante de rosuvastatina-ezetimiba

Eficácia e segurança clínica

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 5 para 10 mg ou de 10 para 20 mg (n=440). Os dados agrupados demonstraram que a ezetimiba adicionada à terapêutica de rosuvastatina estável de 5 mg ou 10 mg 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 terapêutica de ezetimiba adicionada de rosuvastatina 5 mg reduziu o colesterol LDL mais do que a rosuvastatina 10 mg (diferença de 12,3%, $p < 0,001$), e a terapêutica de ezetimiba adicionada de rosuvastatina 10 mg reduziu o colesterol LDL mais do que a rosuvastatina 20 mg (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 administrada em monoterapia ou em combinação com ezetimiba 10 mg em doentes com elevado risco 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%, $p < 0,001$). A terapêutica de rosuvastatina 40 mg foi eficaz na melhoria do perfil lipídico aterogénico nesta população de alto risco.

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/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 de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lipocomb 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

Terapêutica de combinação de rosuvastatina e ezetimiba

A utilização concomitante de 10 mg de rosuvastatina e 10 mg de ezetimiba resultou num aumento de 1,2 vezes na AUC da rosuvastatina em doentes com hipercolesterolemia. No entanto, não é possível excluir uma interação farmacodinâmica, em termos de efeitos adversos, entre a rosuvastatina e a ezetimiba.

Rosuvastatina

Absorção: As concentrações plasmáticas máximas de rosuvastatina são atingidas aproximadamente 5 horas após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta é de, aproximadamente, 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. Aproximadamente 90% da rosuvastatina liga-se 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 é excretado na urina.

Aproximadamente 5% é excretada sob a forma inalterada na urina. A semivida de eliminação plasmática é de aproximadamente 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 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: 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 farmacocinética da rosuvastatina em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foi semelhante à dos voluntários adultos (ver “População pediátrica” abaixo).

Raça: Estudos de farmacocinética revelaram um aumento da AUC média e C_{max} , em aproximadamente duas vezes, em indivíduos Asiáticos (japoneses, chineses, filipinos, vietnamitas e coreanos) comparativamente a indivíduos Caucásianos; os Indoasiáticos demonstram um aumento da AUC média e C_{max} , em aproximadamente 1,3 vezes.

Uma análise farmacocinética populacional não revelou diferenças clinicamente significativas na farmacocinética entre grupos Caucásianos e Negros.

Insuficiência 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 ($Cr_{Cl} < 30$ 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.

Insuficiência hepática: 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 escala de Child-Pugh. Contudo, em dois indivíduos que apresentavam pontuações de 8 e 9 na escala de Child-Pugh, observou-se um aumento da exposição sistêmica de pelo menos duas vezes, comparativamente à dos indivíduos com pontuações mais baixas na escala de Child-Pugh. Não existe experiência em indivíduos com pontuações na escala 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 se saiba terem estes tipos de polimorfismos, recomenda-se uma dose diária de Lipocomb 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 tempo durante o período de 2 anos.

Ezetimiba

Absorção: Após a administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e extensivamente conjugada para um glucuronido fenólico farmacologicamente ativo (glucuronido de ezetimiba). A média das concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) 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 de ezetimiba não pode ser determinada, uma vez que o composto é praticamente insolúvel em meio aquoso adequado para injeção.

A administração concomitante de alimentos (refeições com alto teor de gordura ou sem gordura) não teve qualquer efeito na biodisponibilidade oral de ezetimiba. A ezetimiba pode ser administrada com ou sem alimentos.

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

Biotransformação: A ezetimiba é metabolizada principalmente no intestino delgado e no fígado através da conjugação em glucuronido (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 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. Quer a ezetimiba quer o glucuronido de ezetimiba são eliminados lentamente do plasma, evidenciando-se uma significativa recirculação entero-hepática. A semivida de ezetimiba e do glucuronido de ezetimiba é de, aproximadamente, 22 horas.

Eliminação: Após a administração oral de ¹⁴C-ezetimiba (20 mg) a seres humanos, a ezetimiba total representou aproximadamente 93% da radioatividade total no plasma. ao longo de um Durante um período de colheita de 10 dias, foram detetados aproximadamente 78% e 11% da radioatividade administrada, respetivamente, nas fezes e na urina. Após 48 horas, os níveis de radioatividade não eram detetáveis no plasma.

Populações especiais

Idade e sexo: As concentrações plasmáticas de ezetimiba total são aproximadamente 2 vezes superiores nos idosos (≥65 anos) do que nos jovens (18 a 45 anos). A redução do C-LDL e o perfil de segurança são comparáveis entre indivíduos idosos e jovens tratados com ezetimiba. Por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste posológico nos idosos.

As concentrações plasmáticas para a ezetimiba total são ligeiramente superiores (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. Por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste posológico com base no sexo do doente.

Insuficiência renal: Após a administração de uma dose única de 10 mg de ezetimiba em doentes com doença renal grave (n=8; CrCl média ≤30 ml/min/1,73 m²), a AUC média de ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vezes, em comparação com os indivíduos saudáveis (n=9). Este resultado não é considerado relevante em termos clínicos. Não é necessário qualquer ajuste posológico para doentes com insuficiência renal.

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

Insuficiência hepática: Após a administração de uma única dose de 10 mg de ezetimiba, a AUC média para a ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,7 vezes em doentes com insuficiência hepática ligeira (pontuação de 5 ou 6 na escala de Child-Pugh), em comparação com os indivíduos saudáveis. Num estudo com a duração de 14 dias, com doses múltiplas (10 mg uma vez por dia) realizado em doentes com insuficiência hepática moderada (pontuação de 7 a 9 na escala de Child-Pugh), a AUC

média para a ezetimiba total aumentou aproximadamente 4 vezes no Dia 1 e no Dia 14, em comparação com os indivíduos saudáveis. Não é necessário qualquer ajuste posológico para doentes com insuficiência hepática ligeira. Devido ao desconhecimento dos efeitos da exposição aumentada à ezetimiba em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave (pontuação >9 na escala de Child-Pugh), Lipocomb não é recomendado nestes doentes (ver secção 4.4).

População pediátrica: A farmacocinética da ezetimiba é semelhante em crianças (com idade ≥ 6 anos) e adultos. Não existem disponíveis dados farmacocinéticos da população pediátrica com idade <6 anos. A experiência clínica em doentes pediátricos e adolescentes inclui doentes com HFHo ou HFHe ou com sitosterolemia.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de administração concomitante com ezetimiba e estatinas, os efeitos tóxicos observados foram essencialmente os efeitos normalmente associados às estatinas. Alguns dos efeitos tóxicos foram mais pronunciados do que os observados durante o tratamento com estatinas em monoterapia. Este facto é atribuído às interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas na sequência da administração concomitante. Tais interações não ocorreram nos estudos clínicos. Nos ratos, ocorreram miopatias apenas após a exposição a doses várias vezes superiores à dose terapêutica humana (aproximadamente 20 vezes o nível de AUC para as estatinas e entre 500 e 2.000 vezes o nível de AUC para os metabolitos ativos).

Numa série de ensaios *in vivo* e *in vitro*, a ezetimiba, administrada em monoterapia ou administrada concomitantemente com estatinas, não apresentou qualquer potencial genotóxico. Os testes de carcinogenicidade a longo prazo realizados com a ezetimiba foram negativos.

A administração concomitante de ezetimiba e estatinas não demonstrou ser teratogénica em ratos. Em coelhas prenhes, foi observado um pequeno número de deformações esqueléticas (fusão e vértebras caudais, número reduzido de vértebras caudais).

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. Algumas 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 de toxicidade de dose repetida, provavelmente devidas à ação farmacológica da rosuvastatina, em ratos e ratinhos 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 de ezetimiba realizados em animais, não identificaram quaisquer órgãos alvo para efeitos tóxicos. Em cães tratados durante quatro semanas com ezetimiba ($\geq 0,03$ mg/kg/dia), a concentração de colesterol na biliar aumentou num fator de 2,5 a 3,5. No entanto, num estudo com duração de um ano realizado em cães aos quais foram administradas doses de, no máximo, 300 mg/kg/dia, não foi observado qualquer aumento da incidência de colelitíase ou outros efeitos hepatobiliares. Desconhece-se a relevância destes resultados para os humanos. Não pode ser excluído um risco litogénico associado à utilização terapêutica imiba.

A ezetimiba não teve qualquer efeito na fertilidade de ratos macho ou fêmea, não foi teratogénico em ratos ou coelhos nem afetou o desenvolvimento pré-natal ou pós-natal. A ezetimiba atravessou a barreira placentária em ratos e coelhos fêmeas prenhes às quais foram administradas doses múltiplas de 1.000 mg/kg/dia. A administração concomitante de ezetimiba com lovastatina resultou em efeitos letais para os embriões.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo

Celulose microcristalina siliciada (Celulose microcristalina (E460) e sílica coloidal anidra (E551))
Sílica coloidal anidra (E551)
Estearato de magnésio (E572)
Povidona (E1201)
Croscarmellose de sódio (E468)
Celulose microcristalina (E460)
Manitol (E421)
Lauril sulfato de sódio (E514)
Hidroxipropil celulose de baixa substituição (E463)

Revestimento da cápsula

Lipocomb 10 mg/10 mg cápsulas:

Cabeça e corpo: Óxido de ferro amarelo (E172), Dióxido de titânio (E171), Gelatina

Lipocomb 20 mg/10 mg cápsulas:

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

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 7, 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 cápsulas em blister frio (OPA/AL/PVC//Al).

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

Distribuidor:
Servier Portugal – Especialidades Farmacêuticas, Lda.
Avenida António Augusto de Aguiar, 128
1069-133 Lisboa

Portugal

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

N.º de registo: 5620331 - 7 cápsulas, 10mg+10mg, blister OPA/AL/PVC-Alu
N.º de registo: 5620349 - 10 cápsulas, 10mg+10mg, blister OPA/AL/PVC-Alu
N.º de registo: 5620356 - 28 cápsulas, 10mg+10mg, blister OPA/AL/PVC-Alu
N.º de registo: 5620364 - 30 cápsulas, 10mg+10mg, blister OPA/AL/PVC-Alu
N.º de registo: 5620372 - 56 cápsulas, 10mg+10mg, blister OPA/AL/PVC-Alu
N.º de registo: 5620406 - 60 cápsulas, 10mg+10mg, blister OPA/AL/PVC-Alu
N.º de registo: 5620414 - 84 cápsulas, 10mg+10mg, blister OPA/AL/PVC-Alu
N.º de registo: 5620422 - 90 cápsulas, 10mg+10mg, blister OPA/AL/PVC-Alu

N.º de registo: 5620430 - 7 cápsulas, 20mg+10mg, blister OPA/AL/PVC-Alu
N.º de registo: 5620448 - 10 cápsulas, 20mg+10mg, blister OPA/AL/PVC-Alu
N.º de registo: 5620455 - 28 cápsulas, 20mg+10mg, blister OPA/AL/PVC-Alu
N.º de registo: 5620463 - 30 cápsulas, 20mg+10mg, blister OPA/AL/PVC-Alu
N.º de registo: 5620471 - 56 cápsulas, 20mg+10mg, blister OPA/AL/PVC-Alu
N.º de registo: 5620505 - 60 cápsulas, 20mg+10mg, blister OPA/AL/PVC-Alu
N.º de registo: 5620513 - 84 cápsulas, 20mg+10mg, blister OPA/AL/PVC-Alu
N.º de registo: 5620521 - 90 cápsulas, 20mg+10mg, blister OPA/AL/PVC-Alu

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

Data da primeira autorização: 12 de Agosto de 2014

Data da renovação da autorização de introdução no mercado: 7 de Março de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02.04.2020