

Ezepix 2 mg + 10 mg cápsulas

Ezepix 4 mg + 10 mg cápsulas

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 2 mg de pitavastatina (sob a forma de pitavastatina cálcica) e 10 mg de ezetimiba.

Cada cápsula contém 4 mg de pitavastatina (sob a forma de pitavastatina cálcica) e 10 mg de ezetimiba.

Cada cápsula contém: Lactose - 39,01 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada).

FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Hipercolesterolemia

Ezepix como um adjuvante da dieta está indicado como terapêutica de substituição no tratamento em adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e homozigótica e não familiar) ou hipercolesterolemia mista já controlada com pitavastatina e ezetimiba administradas concomitantemente nas mesmas doses da combinação, mas em comprimidos separados.

Prevenção de eventos cardiovasculares

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

POSOLOGIA:

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

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

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

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

Administração concomitante com sequestrantes do ácido biliar

A administração de Ezepix deve ocorrer pelo menos 2 horas antes ou no máximo 4 horas após a administração de um sequestrante dos ácidos biliares (ver secção 4.5).

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

Utilização em idosos - Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com idade igual ou superior a 70 anos.

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

Compromisso renal:

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

Os dados relativos à dose de 4 mg + 10 mg de Ezepix são limitados para todos os graus de compromisso da função renal. Desta forma, a dose de 4 mg + 10 mg de Ezepix deve ser utilizada APENAS sob vigilância rigorosa após ajuste gradual da dose. Nos doentes com compromisso renal grave, a dose de 4 mg + 10 mg de Ezepix não é recomendada.

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.

Compromisso hepático

A dose de 4 mg + 10 mg não é recomendada em doentes com função hepática ligeira a moderadamente comprometida.

O tratamento com Ezepix não está recomendado em doentes com disfunção hepática moderada (pontuação entre 7 e 9 na escala de Child-Pugh) ou grave (pontuação > 9 na escala de Child-Pugh)

MODO DE ADMINISTRAÇÃO

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

Ezepix pode ser tomado a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos. É desejável que o doente tome as cápsulas à mesma hora todos os dias. A terapêutica com estatinas é geralmente mais eficaz à noite devido ao ritmo circadiano do metabolismo lipídico.

CONTRADIÇÕES

Ezepix está contraindicado:

- em doentes com hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.
- 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, a amamentação e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a tomar precauções contraceptivas adequadas.
- em doentes com miopatia.
- em doentes a receberem simultaneamente ciclosporina.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

Efeitos musculoesqueléticos.

Tal como com outros inibidores da redutase da HMG-CoA (estatinas), existe um potencial para o desenvolvimento de mialgias, miopatia e, em casos raros, rabdomiólise. Deve pedir-se aos doentes que comuniquem quaisquer sintomas musculares. Os níveis de creatina quinase (CK) devem ser medidos em todos os doentes que comuniquem dores musculares, sensibilidade ou fraqueza muscular, especialmente se estes sintomas forem acompanhados de sensação de mal-estar ou febre.

A CK não deve ser medida após exercício físico intenso ou na presença de quaisquer outras causas prováveis do seu aumento, dado que podem interferir com a interpretação do resultado. Caso se detetem concentrações elevadas da CK ($> 5 \times \text{LSN}$), deve realizar-se uma análise de confirmação no prazo de 5 a 7 dias.

Houve relatos muito raros de uma miopatia necrotizante imunomediada (IMNM) durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal persistente e elevação da creatina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.

Na experiência pós-comercialização com ezetimiba, foram relatados casos de miopatia e rabdomiólise. A maioria dos doentes que desenvolveu rabdomiólise estava a tomar uma estatina concomitantemente com a ezetimiba.

Se houver suspeita de miopatia com base nos sintomas musculares ou se esta for confirmada por um valor de creatina fosfoquinase (CPK) > 10 vezes o LSN, a ezetimiba, qualquer estatina ou qualquer fármaco semelhante que o doente esteja a tomar concomitantemente, deve ser imediatamente interrompido. Todos os doentes a iniciar tratamento com Ezepix devem ser informados do risco de miopatia e aconselhados a informar imediatamente sobre qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza musculares que ocorram sem explicação.

Antes do tratamento:

Ezepix deve ser prescrito com precaução em doentes com fatores que predisponham para rabdomiólise. Os níveis de CK devem ser medidos, de forma a estabelecer uma linha de base de referência, nas seguintes situações:

- Compromisso renal;
- Hipotireoidismo;
- Antecedentes pessoais ou familiares de doenças musculares hereditárias;
- Antecedentes de toxicidade muscular com um fibrato ou outra estatina;
- Antecedentes de doença hepática ou abuso de álcool;
- Doentes idosos (mais de 70 anos) com outros fatores de risco que predisponham para a rabdomiólise.

Nestas situações, recomenda-se a monitorização clínica e a ponderação do risco do tratamento relativamente ao eventual benefício. O tratamento com Ezepix não deve ser iniciado se os níveis de CK estiverem acima de $5 \times \text{LSN}$.

Durante o tratamento:

Os doentes devem ser encorajados a comunicar imediatamente a ocorrência de dores musculares, fraqueza ou câibras. Os níveis de CK devem ser medidos e o tratamento interrompido se estes estiverem elevados ($> 5 \times \text{LSN}$). Deve considerar-se a interrupção do tratamento se os sintomas musculares forem graves, mesmo se os níveis de CK forem $\leq 5 \times \text{LSN}$. Caso os sintomas se resolvam e os níveis de CK voltem ao normal, pode ponderar-se a reintrodução de Ezepix, com monitorização rigorosa.

Efeitos hepáticos: Tal como com outras estatinas, Ezepix deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de doença hepática ou que ingerem regularmente quantidades excessivas de álcool. Devem realizar-se testes da função hepática antes do início do tratamento com Ezepix e periodicamente durante o tratamento. O tratamento com Ezepix deve ser descontinuado em doentes que

apresentem um aumento persistente das transaminases séricas (ALT e AST) excedendo 3 x LSN. Uma vez que se desconhecem os efeitos da exposição aumentada à ezetimiba em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, Ezepix não está recomendado.

Efeitos renais: Ezepix deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado ou grave. Os aumentos da dose só devem ser instituídos sob monitorização rigorosa. Nos casos de compromisso renal grave, a dose de 4 mg + 10 mg não é recomendada.

Ácido fusídico: Ezepix não deve ser coadministrado com formulações sistémicas de ácido fusídico ou durante 7 dias após a interrupção do tratamento com ácido fusídico. Nos doentes em que a utilização de ácido fusídico sistémico seja considerada essencial, o tratamento com Ezepix deverá ser descontinuado durante o tratamento com ácido fusídico. Houve relatos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes tratados com ácido fusídico e estatinas em associação (ver secção 4.5). O doente deve ser aconselhado a consultar imediatamente o médico se sentir quaisquer sintomas de fraqueza muscular, dor ou sensibilidade. A terapêutica com Ezepix pode ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico. Em circunstâncias excecionais, em que é necessário ácido fusídico sistémico prolongado, por exemplo, para o tratamento de infeções graves, a necessidade de coadministração de Ezepix e ácido fusídico só deve ser considerada caso a caso e sob supervisão médica apertada.

Doença pulmonar intersticial: Foram comunicados casos excecionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente na terapêutica a longo prazo. Os sintomas manifestados podem incluir dispneia, tosse não-produtiva e deterioração do estado geral de saúde (cansaço, perda de peso e febre). Caso se suspeite que um doente desenvolveu doença pulmonar intersticial, a terapêutica com estatinas deve ser descontinuada.

Diabetes Mellitus: Algumas evidências sugerem que as estatinas como uma classe, aumentam os níveis de glicose no sangue e, nalguns doentes, com elevado risco de diabetes futura, podem produzir um nível de hiperglicemia onde o tratamento formal da diabetes se revela apropriado. Este risco, no entanto, é compensado pela redução no risco vascular com as estatinas e, portanto, não deve ser uma razão para a interrupção do tratamento com estatina. Os doentes em risco de hiperglicemia (glicemia de jejum 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos aumentados, hipertensão), devem ser monitorizados clínica e laboratorialmente de acordo com as guidelines nacionais. Contudo, não se observou qualquer sinal confirmado de um risco de diabetes com a pitavastatina, quer nos estudos de farmacovigilância pós-comercialização, quer em estudos prospetivos.

Fibratos: Não foram estabelecidas a segurança e eficácia da administração de ezetimiba com fibratos. Se há suspeita de colelitíase num doente a tomar Ezepix e fenofibrato, é indicada a realização de estudos à vesícula biliar e esta terapêutica deve ser interrompida.

Anticoagulantes: Se Ezepix for adicionado à varfarina, a outro anticoagulante cumarínico ou à fluindiona, o Quociente Normalizado Internacional (INR) deve ser monitorizado de forma apropriada.

Ciclosporina: Deve ter-se precaução quando se iniciar Ezepix em doentes a tomar

ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitorizadas em doentes a tomar Ezepix e ciclosporina.

Outros efeitos: Recomenda-se uma suspensão temporária de Ezepix durante o tratamento com eritromicina ou outros antibióticos macrólidos.

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

Ezepix contém lactose.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou mal absorção de glucose galactose não devem tomar este medicamento. Ezepix contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

Ciclosporina: Ezepix está contraindicado em doentes que tomam concomitantemente ciclosporina.

Eritromicina: a administração concomitante de eritromicina com Pitavastatina + Ezetimiba resultou num aumento de 2,8 vezes da AUC da pitavastatina. Recomenda-se uma suspensão temporária de Ezepix durante o tratamento com eritromicina ou outros antibióticos macrólidos.

Inibidores da protease e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa: A administração concomitante de lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir ou efavirenz com Ezepix pode resultar em pequenas alterações na AUC da pitavastatina.

Niacina: A utilização isolada de niacina tem sido associada a miopatia e rabdomiólise. Desta forma, Ezepix deve ser administrado com precaução quando utilizado concomitantemente com niacina.

Fibratos: Os médicos devem ter conhecimento do possível risco de colelitíase e de doença da vesícula biliar em doentes a tomar fenofibrato e Ezepix.

Se há suspeita de colelitíase num doente a tomar Ezepix e fenofibrato, é indicada a realização de estudos à vesícula biliar e esta terapêutica deve ser interrompida.

A utilização isolada de fibratos é, por vezes, associada a miopatia. A administração concomitante de fibratos com estatinas é ocasionalmente associada a um aumento na incidência de miopatia e rabdomiólise.

Ácido fusídico: o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise pode ser aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico sistémico com estatinas. O mecanismo desta interação (se é farmacodinâmico, ou farmacocinético, ou ambos) é ainda desconhecido. Houve relatos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes tratados com esta associação. Se o tratamento com ácido fusídico sistémico for necessário, o tratamento com Ezepix deve ser descontinuado durante o tratamento com ácido fusídico.

Glecaprevir e pibrentasvir: A administração concomitante de inibidores da redutase da HMG-CoA e de glecaprevir/pibrentasvir pode aumentar as concentrações plasmáticas do inibidor da redutase da HMG-CoA. Pitavastatina + Ezetimiba não foi estudada, mas é provável que ocorra a mesma interação. A dose mais baixa de Ezepix é recomendada no início do tratamento com glecaprevir/pibrentasvir, recomendando-se a monitorização clínica dos doentes medicados com esta associação.

Rifampicina: a administração concomitante de rifampicina com pitavastatina resultou num aumento de 1,3 vezes da AUC da pitavastatina devido a uma assimilação hepática reduzida.

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

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

Anticoagulantes: a farmacocinética e a farmacodinâmica (Quociente Normalizado Internacional - INR e tempo de protrombina -TP) da varfarina, no estado estacionário, em voluntários saudáveis não foram afetadas pela administração concomitante diária de pitavastatina 4 mg e varfarina.

Inibidores do CYP3A4: estudos de interação com itraconazol e sumo de toranja, inibidores conhecidos do CYP3A4, não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo nas concentrações plasmáticas de pitavastatina.

População pediátrica: Os estudos de interação só foram realizados em adultos. Desconhece-se a extensão das interações na população pediátrica.

Gravidez: Ezepix é contraindicado durante a gravidez.

Amamentação: Ezepix é contraindicado durante a amamentação.

Fertilidade: Nenhum dado atual.

EFEITOS INDESEJÁVEIS:

Pitavastatina: Em ensaios clínicos controlados, nas doses recomendadas, menos de 4% dos doentes tratados com pitavastatina abandonaram o ensaio devido a acontecimentos adversos. A reação adversa relacionada com a pitavastatina notificada com maior frequência em ensaios clínicos controlados foi a mialgia.

Ezetimiba: O perfil das reações adversas foi estabelecido com base nos ensaios clínicos e experiência pós-comercialização.

Reações adversas baseadas em dados de estudos clínicos e experiência pós-comercialização Pitavastatina e Ezetimiba:

Muito frequentes:

Frequentes: Cefaleia; Obstipação; Náuseas; Dor abdominal; Diarreia; Flatulência; Dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico; Mialgia; Artralgia; Fadiga; ALT e/ou AST aumentadas

Pouco frequentes: Anemia; Diminuição do apetite; Anorexia; Insónia; Tonturas; Sonolência; Parestesia; Hipoestesia; Disgeusia; Zumbidos (acufenos); Afrontamentos;

Hipertensão; Tosse; Náuseas; Vômitos; Dor abdominal; Diarreia; Xerostomia, Boca seca; Gastrite; Dispepsia, Doença do refluxo gastroesofágico; Aumento das transaminases Hepáticas; Prurido; Erupção cutânea; Urticária; Artralgia; Lombalgia; Fraqueza muscular; Dor nas extremidades; Fraqueza muscular; Dor nas extremidades; Espasmos musculares, Cervicalgia; Polaquiúria; Astenia; Edema periférico; Dor torácica, dor; Mal estar, cansaço; CPK sanguínea aumentada, gama-glutamyltransferase aumentada, testes da função hepática alterados;

Raros: Redução na acuidade visual; Pancreatite; Glossodinia; Icterícia colestática; Função hepática anormal; Doença hepática; Urticária; Eritema multiforme; Miopatia (incluindo miosite); Rabdomiólise; Ginecomastia;

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

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

TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tecnimede – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande 2, Abrunheira

2710-228 Sintra

Portugal

DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO - **17/04/2025**

DATA DA REVISÃO DO TEXTO - **04/2025**