

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Atorvastatina + Ezetimiba

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5628748	Orvatez	30 unidades/ comprimido revestido por película/ 40mg+10mg	Merck Sharp & Dohme, Ltd

Data de indeferimento: 27/08/2015

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento Genérico: Sim Não

Indicações Terapêuticas à data da avaliação: Orvatez está indicado como terapêutica adjuvante da dieta para utilização em adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou hiperlipidemia mista, quando for adequada a utilização de uma associação medicamentosa. Está também indicado como terapêutica adjuvante da dieta em doentes com Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica

Classificação Farmacoterapêutica: 3.7 Aparelho cardiovascular – Antidislipidémicos.

Código ATC: C10BA05

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Não existe evidência de vantagem da associação fixa na dosagem proposta, em relação à utilização das substâncias ativas de forma isolada.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>Orvatez</p> <p>O colesterol plasmático resulta da absorção intestinal e da síntese endógena. Atozet contém ezetimiba e atorvastatina, dois compostos hipolipemiantes com mecanismos de ação complementares. Atozet reduz o colesterol total elevado (C-total), o C-LDL, a apolipoproteína B (Apo B), os triglicéridos (TG) e o colesterol das lipoproteínas de densidade não elevada (C-não-HDL) e aumenta o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL) através da dupla inibição da absorção e síntese do colesterol</p> <p>Ezetimiba</p> <p>A ezetimiba inibe a absorção intestinal de colesterol. A ezetimiba é ativa por via oral e possui um mecanismo de ação diferente do das outras classes de compostos hipocolesterolemiantes (p. ex., estatinas, sequestrantes dos ácidos biliares)</p>
------------------------------------	---

	<p>[resinas], derivados do ácido fíbrico e estanois vegetais). O alvo molecular da ezetimiba é o transportador esteroil, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que é o responsável pela absorção intestinal do colesterol e de fitoesteróis.</p> <p>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 de colesterol e, em conjunto, estes diferentes mecanismos originam uma redução complementar do colesterol.</p> <p>Atorvastatina</p> <p>A atorvastatina é um inibidor seletivo e competitivo da redutase da HMG-CoA, a enzima limitante responsável pela conversão da 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 nas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e libertados no plasma para suprimento dos tecidos periféricos. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) forma-se a partir da VLDL e é principalmente catabolizada pelo recetor de alta afinidade para a LDL (recetor LDL).</p> <p>A atorvastatina reduz os níveis plasmáticos de colesterol e as concentrações séricas das lipoproteínas através da inibição da redutase da HMG-CoA e, conseqüentemente, a biossíntese do colesterol no fígado e aumenta o numero de recetores LDL hepáticos na superfície celular para aumentar a captação e o catabolismo das LDL. A atorvastatina reduz a produção de LDL e o número de partículas LDL. A atorvastatina produz um aumento acentuado e sustentado da atividade dos recetores LDL juntamente com uma alteração benéfica na qualidade das partículas LDL circulantes. A atorvastatina é efetiva na redução do C-LDL em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, uma população que normalmente não responde a medicamentos hipolipemiantes.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Adequação das apresentações à posologia</p>	<p>Cumpe o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.</p>
<p>Enquadramento legal</p>	<p>Alínea e) do n.º 2 do artigo 4.º do Anexo I do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio.</p>

Comparador selecionado	N.A.
Valor terapêutico acrescentado	N.A.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	N.A.
Tipo de análise	N.A.
Vantagem económica	N.A.

4. OBSERVAÇÕES

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das Características do medicamento Orvatez;
2. Conard et al., Efficacy and Safety of Ezetimibe Added on to Atorvastatin (20 mg) Versus Uptitration of *Atorvastatin* (to 40 mg) in Hypercholesterolemic Patients at Moderately High Risk for Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* 2008;102:1489 –1494;
3. Rubino et al., Efficacy and Safety of *Ezetimibe* Added on to *Atorvastatin* (40 mg) Compared With Uptitration of *Atorvastatin* (to 80 mg) in Hypercholesterolemic Patients at High Risk of Coronary Heart Disease *Am J Cardiol* 2008;102:1495–1501;
4. Baishali et al. (Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. *Atherosclerosis* 237 (2014) 829 e 837);
5. Rossebo et al., Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis, *N Engl J Med* 2008;359:1343-56;
6. Law et al., Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *bmj.com* 2003;326:1423;
7. Bays et al. (Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Factorial Design Study to Evaluate the Lipid-Altering Efficacy and Safety Profile of the Ezetimibe/Simvastatin Tablet Compared with Ezetimibe and Simvastatin Monotherapy in Patients with Primary Hypercholesterolemia, *Clinical Therapeutics* 2004 26 (11): 1758-1773);
8. Ballantyne et al. (Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia. A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. *Circulation*. 2003;107:2409-2415).