



EZETIMIBA + SINVASTATINA

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Comprimido

10mg+10mg, 10mg+20mg e 10mg+40mg,

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

ezetimiba + sinvastatina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimido.

Embalagens contendo 14 ou 30 comprimidos de 10mg+10mg.

Embalagens contendo 14 ou 30 comprimidos de 10mg+20mg.

Embalagens contendo 30 comprimidos de 10mg+ 40mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido contém:

ezetimiba	10mg
sinvastatina	10mg
excipientes q.s.p.	1 comprimido

(lactose monoidratada, hipromelose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, ácido cítrico, butil-hidroxianisol, galato de propila e estearato de magnésio).

Cada comprimido contém:

ezetimiba	10mg
sinvastatina	20mg
excipientes q.s.p.	1 comprimido

(lactose monoidratada, hipromelose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, ácido cítrico, butil-hidroxianisol, galato de propila e estearato de magnésio).

Cada comprimido contém:

ezetimiba	10mg
sinvastatina	40mg
excipientes q.s.p.	1 comprimido

(lactose monoidratada, hipromelose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, ácido cítrico, butil-hidroxianisol, galato de propila e estearato de magnésio).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Prevenção de doenças cardiovasculares

A ezetimiba + sinvastatina é indicada para redução do risco de eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, Acidente Vascular Cerebral não fatal, hospitalização por angina instável ou necessidade de revascularização) em pacientes com Doença Cardíaca Coronária (DCC).

Prevenção de eventos cardiovasculares maiores na Doença Renal Crônica (DRC)

A ezetimiba + sinvastatina é indicada para reduzir o risco de eventos cardiovasculares maiores (infarto do miocárdio não fatal ou morte cardiovascular, Acidente Vascular Cerebral ou qualquer procedimento de revascularização) em pacientes com doença renal crônica.

Hipercolesterolemia primária

A ezetimiba + sinvastatina é indicada como terapia adjuvante à dieta para reduzir níveis elevados de colesterol total, colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL), apolipoproteína B (apo B), triglicérides (TG) e colesterol não ligado à lipoproteína de alta densidade (colesterol não HDL) e para aumentar os níveis de colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL) em pacientes adultos e adolescentes (10 a 17 anos) com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou hiperlipidemia mista.

A administração concomitante de fenofibrato e ezetimiba + sinvastatina pode ser feita para pacientes adultos com hiperlipidemia mista que necessitem de redução de TG e colesterol não HDL e aumento de colesterol HDL adicionais.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo)

A ezetimiba + sinvastatina é indicada para reduzir os níveis elevados de colesterol total e de colesterol LDL em pacientes adultos e adolescentes (10 a 17 anos) com HFHo. Os pacientes também podem receber tratamentos adjuvantes (ex.: aférese de LDL).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos controlados, ezetimiba + sinvastatina reduziu significativamente o colesterol total, o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL), a apolipoproteína B (apo B), os triglicérides (TG) e o colesterol não ligado à lipoproteína de alta densidade (colesterol não HDL) e aumentou o colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL) em pacientes com hipercolesterolemia.

Prevenção de doenças cardiovasculares

O IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) foi um estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e com controle ativo com 18.144 pacientes que foram incluídos para participação no estudo dentro de 10 dias a partir da internação por síndrome coronariana aguda (SCA; tanto infarto agudo do miocárdio [IM] como angina instável [AI]). Os pacientes tinham colesterol LDL \leq 125 mg/dL (\leq 3,2mmol/L) no momento do diagnóstico de SCA se não estivessem recebendo terapia redutora de lípidos ou \leq 100mg/dL (\leq 2,6mmol/L) se estivessem recebendo terapia redutora de lípidos. Todos os pacientes foram distribuídos de modo randômico em uma proporção de 1:1 para receber tanto ezetimiba+sinvastatina 10/40mg (n = 9.067) como sinvastatina 40mg (n = 9.077) e acompanhados por um período de tempo mediano de 6 anos.

Os pacientes tinham uma média etária de 63,6 anos; 76% eram homens, 84% eram caucasianos e 27%, diabéticos. O valor médio de colesterol LDL no momento do evento para a qualificação no estudo foi de 80 mg/dL (2,1mmol/L) para aqueles em terapia de redução de lípidos (n = 6.390) e 101mg/dL (2,6mmol/L) para aqueles sem uso prévio de terapia para redução de lípidos (n = 11.594). Antes da internação devido ao evento de SCA qualificador (à inclusão no estudo), 34% dos pacientes estavam em terapia com estatina. Em um ano, a média de colesterol LDL em pacientes que continuaram em terapia foi de 53,2mg/dL (1,4mmol/L) para o grupo ezetimiba + sinvastatina e 69,9mg/dL (1,8mmol/L) para o grupo sinvastatina em monoterapia. Os valores de lípidos foram geralmente alcançados pelos pacientes que se mantiveram em terapia.

O desfecho primário foi um composto constituído de morte cardiovascular, eventos coronários maiores (MACE; definidos como infarto do miocárdio não fatal, angina instável documentada que requer hospitalização ou qualquer procedimento de revascularização coronária que tenha ocorrido no mínimo 30

dias após tratamento randomizado alocado) e derrame não fatal. O estudo demonstrou que o tratamento com ezetimiba + sinvastatina, comparado ao com sinvastatina isolada, promoveu um benefício incremental na redução do desfecho primário composto de morte cardiovascular, MACE e derrame não fatal (redução de risco relativo de 6,4%, $p = 0,016$). O desfecho primário ocorreu em 2.572 de 9.067 pacientes (taxa de Kaplan-Meier [KM] de 7 anos de 32,72%) no grupo ezetimiba + sinvastatina e 2.742 de 9.077 pacientes (taxa de KM de 7 anos de 34,67%) no grupo sinvastatina isolada (veja Figura 1 e Tabela 1).

O efeito do tratamento com ezetimiba + sinvastatina foi geralmente consistente com os resultados gerais entre diversos subgrupos, dentre os quais os por sexo, idade, raça, histórico médico de *Diabetes mellitus*, nível basal de lípidos, terapia anterior com estatina, derrame anterior e hipertensão (veja Figura 2).

Figura 1: Efeito de ezetimiba + sinvastatina no desfecho primário composto de morte cardiovascular, evento coronário maior e derrame não fatal.

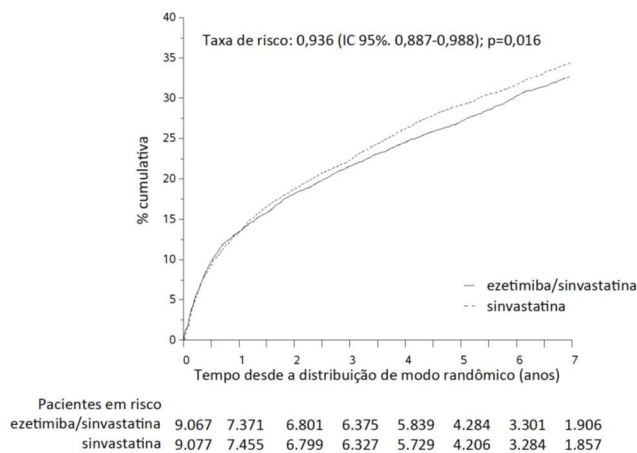


Figura 2: Análise de subgrupos para o desfecho primário composto de morte cardiovascular, evento coronário maior e derrame não fatal.

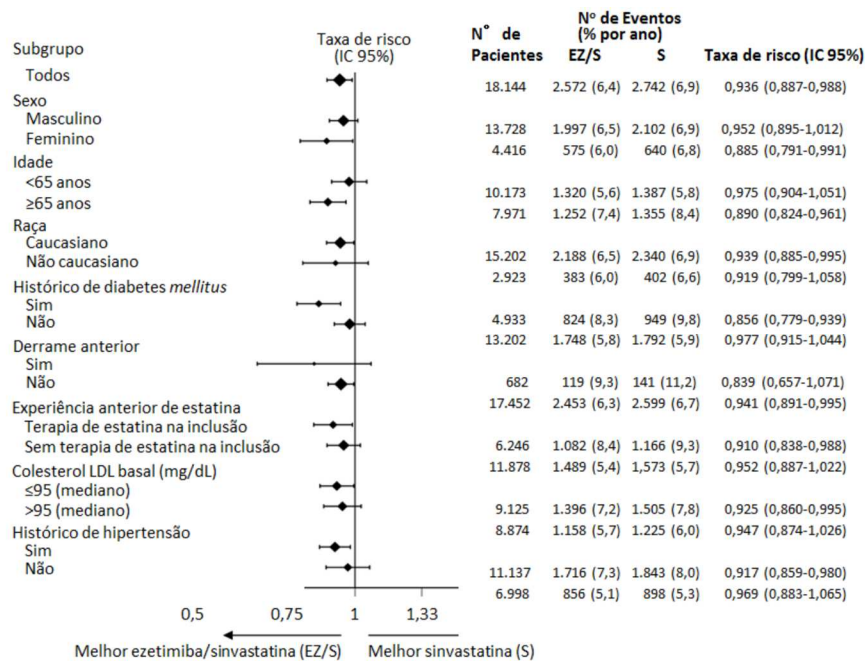


Tabela 1:
Eventos vasculares maiores por grupo de tratamento em todos os pacientes no IMPROVE-IT

Resultado	ezetimiba + sinvastatina 10/40 mg* (N = 9.067)		+ sinvastatina 40 mg† (N = 9.077)		Taxa (IC 95%)	Valor de p
	n	K-M%‡	n	K-M%		
Desfecho Primário de Eficácia Composto (Morte cardiovascular, eventos coronários maiores e derrame não fatal)	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936(0,887-0,988)	0,016
Desfechos Secundários de Eficácia Compostos						
Morte por DCC, IM não fatal, revascularização coronária urgente após 30 dias	1.322	17,52%	1.448	18,88%	0,912 (0,847-0,983)	0,016
MACE, derrame não fatal, morte (por todas as causas)	3.089	38,65%	3.246	40,25%	0,948 (0,903-0,996)	0,035
Morte cardiovascular, IM não fatal, angina instável que requer hospitalização, qualquer revascularização, derrame não fatal	2.716	34,49%	2.869	36,20%	0,945 (0,897-0,996)	0,035
Componentes do desfecho primário composto e do desfecho selecionado de eficácia (ocorrências iniciais do evento específico em qualquer período)						
Morte cardiovascular	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887-1,127)	0,997
Evento coronário maior:						
IM não fatal	945	12,77%	1.083	14,41%	0,871 (0,798-0,950)	0,002
Angina instável que requer hospitalização	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846-1,326)	0,618
Revascularização coronária após 30 dias	1.690	21,84%	1.793	23,36%	0,947 (0,886-1,012)	0,107
Derrame não fatal	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678-0,949)	0,010
Todos os IM (fatais e não fatais)	977	13,13%	1.118	14,82%	0,872 (0,800-0,950)	0,002
Todos os derrames (fatais e não fatais):	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734-1,001)	0,052
Derrame não hemorrágico§	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670-0,939)	0,007
Derrame hemorrágico	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930-2,040)	0,110
Morte por qualquer causa	1.215	15,36%	1.231	15,28%	0,989 (0,914-1,070)	0,782

* 6% aumentaram a dose para ezetimiba/sinvastatina 10/80mg.

† 27% aumentaram a dose para sinvastatina 80mg.

‡ Kaplan-Meier estimado em 7 anos.

§ inclui derrame isquêmico ou derrame de tipo indeterminado.

Prevenção de eventos vasculares maiores na Doença Renal Crônica (DRC)

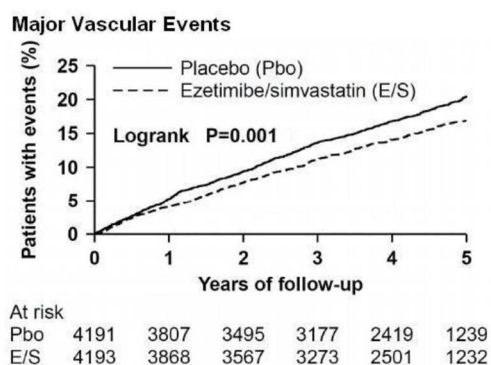
O Estudo de proteção cardíaca e renal (Study of Heart and Renal Protection - SHARP) foi um estudo multinacional, randômico, controlado com placebo, duplo-cego conduzido em 9438 pacientes com doença renal crônica, um terço dos quais estava em diálise no período basal. Para o primeiro ano, os pacientes foram distribuídos de modo randômico em uma proporção de 4:4:1, respectivamente, para ezetimiba + sinvastatina 10/20, placebo, ou sinvastatina 20mg/dia. O braço de 1 ano com sinvastatina foi incluído para possibilitar a comparação de ezetimiba + sinvastatina com a sinvastatina isoladamente quanto à segurança e aos lipídios. Com 1 ano, o braço com sinvastatina isoladamente foi novamente distribuído de modo randômico em uma proporção de 1:1 para ezetimiba + sinvastatina 10/20 ou placebo. No total, 4.650 pacientes foram alocados para ezetimiba + sinvastatina 10/20 e 4.620 para placebo, e foram acompanhados por um período de tempo mediano de 4,9 anos. Os pacientes tinham idade média de 62 anos, e 63% eram homens, 72% caucasianos, 23% diabéticos e, para aqueles que não estavam em diálise, a taxa de filtração glomerular média estimada (eGFR) foi de 26,5mL/min/1,73m². Não houve nenhum critério de entrada para lipídios. O nível médio de colesterol LDL no período basal foi de 108mg/dL. Até a medição de 1 ano, o colesterol LDL foi reduzido em 26% em relação ao placebo pela sinvastatina 20mg isoladamente e em 38% pelo ezetimiba + sinvastatina 10/20. No meio do estudo (2,5 anos) a redução média de colesterol LDL para ezetimiba + sinvastatina em relação ao placebo foi de 32%. Todas as medições lipídicas incluíram pacientes que não estavam mais tomando o medicamento do estudo.

A comparação primária especificada pelo protocolo SHARP foi uma análise de intenção de tratamento dos "eventos vasculares maiores" (definidos como IM não-fatal ou morte cardíaca, derrame, ou qualquer procedimento de revascularização) apenas nos pacientes inicialmente distribuídos de modo randômico para os grupos de ezetimiba + sinvastatina (n=4.193) ou placebo (n=4.191). As análises secundárias incluíram o mesmo composto analisado para a coorte total distribuída de modo randômico (no período basal do estudo ou no ano 1) para ezetimiba + sinvastatina (n=4.650) ou placebo (n=4.620), bem como os componentes deste composto.

A análise do desfecho primário mostrou que ezetimiba + sinvastatina reduziu significativamente o risco de eventos vasculares maiores (749 pacientes com eventos no grupo placebo versus 639 no grupo ezetimiba + sinvastatina) com uma redução do risco relativo de 16% (p=0,001) (veja Figura 3).

A redução do risco para o composto de eventos vasculares maiores foi direcionalmente consistente (isto é, ezetimiba + sinvastatina foi numericamente superior ao placebo) com aquela de toda a coorte de pacientes para os seguintes subgrupos principais pré-definidos no período basal: idade, sexo, diálise versus não-diálise, e GFR, diabetes, doença aterosclerótica pré-existente, pressão arterial, ou tercis dos valores basais de colesterol LDL.

Figura 3: Efeito de ezetimiba combinada com sinvastatina sobre o desfecho primário de risco de eventos vasculares maiores.



Os componentes individuais de eventos vasculares maiores em todos os pacientes distribuídos de modo randômico são apresentados na Tabela 2. A ezetimiba + sinvastatina reduziu significativamente o risco de derrame e de qualquer revascularização, com diferenças numéricas não-significativas a favor de ezetimiba + sinvastatina para IM não-fatal e morte cardíaca.

Tabela 2
Eventos vasculares maiores por grupo de tratamento em todos os pacientes distribuídos de modo randômico no SHARP^a

Desfecho	ezetimiba sinvastatina 10/20 (N=4650)	+ Placebo (N=4620)	Razão de Risco (IC 95%)	de	Valor de P
Eventos vasculares maiores	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77- 0,94)		0,001
IM não-fatal	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66- 1,05)		0,12
Morte cardíaca	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78- 1,10)		0,38
Qualquer derrame	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66- 0,99)		0,038
Derrame não-hemorrágico	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60- 0,94)		0,011
Derrame hemorrágico	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78- 1,86)		0,40
Qualquer revascularização	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68- 0,93)		0,004
Eventos ateroscleróticos maiores ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74- 0,94)		0,002

^a Análise de intenção de tratamento em todos os pacientes do estudo SHARP distribuídos de modo randômico para ezetimiba + sinvastatina ou placebo tanto no período basal como no ano 1.

^b Eventos ateroscleróticos maiores; definido como o composto de infarto do miocárdio não-fatal, morte coronariana, derrame não-hemorrágico, ou qualquer revascularização.

Hipercolesterolemia primária

Cinco estudos multicêntricos, duplo-cegos conduzidos com ezetimiba + sinvastatina em pacientes com hipercolesterolemia primária são relatados: dois foram comparações com sinvastatina, dois foram comparações com atorvastatina e um foi uma comparação com rosuvastatina.

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo e de 12 semanas de duração, 887 pacientes hipercolesterolêmicos foram distribuídos de modo randômico em dez grupos de tratamento: placebo, ezetimiba (10mg), sinvastatina (10mg, 20mg, 40mg ou 80mg) ou administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a ezetimiba + sinvastatina 10/10, 10/20, 10/40 e 10/80.

Quando os pacientes que receberam ezetimiba + sinvastatina foram comparados aos que receberam todas as doses de sinvastatina, ezetimiba + sinvastatina reduziu significativamente o colesterol total, o colesterol LDL, a apo B, os TG, o colesterol não HDL e a proteína C-reativa. Os efeitos de ezetimiba + sinvastatina no colesterol HDL foram semelhantes aos observados com a sinvastatina. Uma análise adicional mostrou que ezetimiba + sinvastatina aumentou significativamente o colesterol HDL em comparação com o placebo (veja tabela 3).

Tabela 3
Resposta a ezetimiba + sinvastatina em pacientes com hipercolesterolemia primária
(alteração percentual média^a em relação ao período basal^b sem tratamento)

Tratamento (Dose Diária)	N	Colesterol total	Colesterol LDL	Apo B	Colesterol HDL	TG ^a	Colesterol não HDL
Dados agrupados (Todas as doses de ezetimiba + sinvastatina) ^c	353	-38	-53	-42	+8	-28	-49

Dados agrupados (Todas as doses de sinvastatina) ^c	349	-26	-38	-29	+8	-15	-34
ezetimiba 10mg	92	-14	-20	-15	+7	-13	-19
Placebo	93	+2	+3	+3	+2	-2	+2
ezetimiba + sinvastatina por dose							
10/10	87	-32	-46	-36	+9	-21	-41
10/20	86	-37	-51	-41	+8	-31	-47
10/40	89	-39	-55	-44	+9	-32	-51
10/80	91	-43	-61	-47	+6	-28	-55
Sinvastatina por dose							
10mg	81	-21	-31	-23	+5	-4	-27
20mg	90	-24	-35	-25	+6	-14	-31
40mg	91	-29	-42	-33	+8	-19	-37
80mg	87	-32	-46	-35	+11	-26	-41

^a Para TG, alteração percentual mediana em relação ao período basal.

^b Período basal - sem hipolipemiante.

^c Doses agrupadas de ezetimiba + sinvastatina (10/10-10/80) reduziram significativamente o colesterol total, o colesterol LDL, a apo B, os TG e o colesterol não HDL em comparação com a sinvastatina e aumentaram significativamente o colesterol HDL em comparação com o placebo.

A ezetimiba + sinvastatina (10/80) não está mais disponível comercialmente.

Em um estudo com desenho semelhante, os resultados para todos os parâmetros lipídicos foram, em geral, consistentes. Em uma análise agrupada desses dois estudos, a resposta dos lípidos a ezetimiba + sinvastatina foi semelhante em pacientes com níveis de TG maiores ou menores do que 200mg/dL.

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado, com duração de 23 semanas, 710 pacientes com Doença Arterial Coronariana (DAC) ou equivalente de risco de DAC pelos critérios estabelecidos nas diretrizes do Programa Nacional de Educação em Colesterol (NCEP) ATP III e colesterol LDL \geq 130mg/dL foram distribuídos de modo randômico em quatro grupos de tratamento: administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a ezetimiba + sinvastatina (10/10, 10/20 e 10/40) ou 20mg de sinvastatina. A dose de sinvastatina dos pacientes que não atingiram colesterol LDL < 100mg/dL foi titulada em intervalos de 6 semanas para a dose máxima de 80mg. Na 5ª semana, as reduções de colesterol LDL com ezetimiba + sinvastatina 10/10, 10/20 ou 10/40 foram significativamente maiores do que as obtidas com 20mg de sinvastatina. Além disso, na 5ª semana, significativamente mais pacientes que receberam ezetimiba + sinvastatina 10/10, 10/20 ou 10/40 atingiram a meta de colesterol LDL em comparação aos que receberam 20mg de sinvastatina (veja tabela 4). Os resultados na 5ª semana em termos de redução do colesterol LDL e de porcentagem de pacientes que atingiram a meta de colesterol LDL foram consistentes com os resultados obtidos no final do estudo (23ª semana).

Tabela 4

Resposta a ezetimiba + sinvastatina após 5 semanas, em pacientes com DAC ou equivalentes de risco de DAC e colesterol LDL \geq 130mg/dL

	Sinvastatina 20mg	ezetimiba sinvastatina 10/10	+ ezetimiba sinvastatina 10/20	+ ezetimiba sinvastatina 10/40
N	253	251	109	97
Alteração percentual do colesterol LDL	-38	-47	-53	-59
Porcentagem que atingiu a meta de colesterol LDL	46	75	83	88

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, de 6 semanas de duração, 1.902 pacientes com hipercolesterolemia primária que não atingiram a meta de colesterol LDL estabelecida pelo NCEP ATP III foram distribuídos de

modo randômico para um de oito grupos de tratamento: ezetimiba + sinvastatina (10/10, 10/20, 10/40 ou 10/80) ou atorvastatina (10mg, 20mg, 40mg ou 80mg). Quando os pacientes que receberam todas as doses de ezetimiba + sinvastatina foram comparados àqueles que receberam todas as doses de atorvastatina, ezetimiba + sinvastatina reduziu os níveis de colesterol total, colesterol LDL, apo B e colesterol não HDL e aumentou os níveis de colesterol HDL significativamente mais do que a atorvastatina. Os efeitos de ezetimiba + sinvastatina nos TG foram semelhantes aos observados com a atorvastatina (veja tabela 5). ezetimiba + sinvastatina (10/80) não está mais disponível comercialmente.

Tabela 5

Resposta a ezetimiba + sinvastatina e a atorvastatina em pacientes com hipercolesterolemia primária (alteração percentual média^a em relação ao período basal^b sem tratamento)

Tratamento (dose diária)	N	Colesterol total	Colesterol LDL	Apo B	Colesterol HDL	TG ^a	Colesterol não-HDL
Dados agrupados (Todas as doses de ezetimiba + sinvastatina)	951	-38c	-53c	-43c	+8c	-27	-49 ^c
Dados agrupados (Todas as doses de atorvastatina)	951	-34	-45	-38	+4	-26	-42
ezetimiba + sinvastatina por dose							
10/10	238	-34 ^d	-47 ^d	-37 ^d	+8	-26	-43 ^d
10/20	238	-37 ^d	-51 ^d	-40 ^d	+7	-25	-46 ^d
10/40	238	-41 ^d	-57 ^d	-46 ^d	+9 ^d	-27	-52 ^d
10/80	237	-43 ^d	-59 ^d	-48 ^d	+8 ^d	-31	-54 ^d
Atorvastatina por dose							
10mg	238	-27	-36	-31	+7	-21	-34
20mg	237	-32	-44	-37	+5	-25	-41
40mg	237	-36	-48	-40	+4	-24	-45
80mg	239	-40	-53	-44	+1	-32	-50

^a Para TG, alteração percentual mediana em relação ao período basal.

^b Período basal - sem hipolipemiante.

^c p < 0,05 para diferença em relação à atorvastatina.

^d p < 0,05 para diferença em relação à atorvastatina em doses equivalentes às do componente sinvastatina em mg.

A ezetimiba + sinvastatina (10/80) não está mais disponível comercialmente.

Em um estudo de titulação forçada, multicêntrico, duplo-cego, com 24 semanas de duração, 788 pacientes com hipercolesterolemia primária que não haviam atingido as metas de colesterol LDL do NCEP ATP III foram distribuídos de modo randômico para receber a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a ezetimiba + sinvastatina (10/10 e 10/20) ou 10mg de atorvastatina. Nos três grupos de tratamento, a dose de estatina foi titulada até 80mg em intervalos de 6 semanas. A cada comparação de dose pré-especificada, ezetimiba + sinvastatina causou reduções maiores de colesterol LDL em comparação com a atorvastatina (veja tabela 6).

Tabela 6

Resposta a ezetimiba + sinvastatina e a atorvastatina em pacientes com hipercolesterolemia primária (alteração percentual média^a em relação ao período basal^b sem tratamento)

Tratamento	N	Colesterol total	Colesterol LDL	Apo B	Colesterol HDL	TG ^a	Colesterol não-HDL
6 ^a semana atorvastatina 10mg ^c	262	-28	-37	-32	+5	-23	-35

ezetimiba + sinvastatina 10/10 ^d	263	-34 ^f	-46 ^f	-38 ^f	+8 ^f	-26	-43 ^f
ezetimiba + sinvastatina 10/20 ^c	263	-36 ^f	-50 ^f	-41 ^f	+10 ^f	-25	-46 ^f
12 ^a semana							
Atorvastatina 20mg	246	-33	-44	-38	+7	-28	-42
ezetimiba + sinvastatina 10/20	250	-37 ^f	-50 ^f	-41 ^f	+9	-28	-46 ^f
ezetimiba + sinvastatina 10/40	252	-39 ^f	-54 ^f	-45 ^f	+12 ^f	-31	-50 ^f
18 ^a semana							
atorvastatina 40mg	237	-37	-49	-42	+8	-31	-47
ezetimiba + sinvastatina 10/40g	482	-40 ^f	-56 ^f	-45 ^f	+11 ^f	-32	-52 ^f
24 ^a semana							
atorvastatina 80mg	228	-40	-53	-45	+6	-35	-50
ezetimiba + sinvastatina 10/80g	459	-43 ^f	-59 ^f	-49 ^f	+12 ^f	-35	-55 ^f

^a Para TG, alteração percentual mediana em relação ao período basal.

^b Período basal - sem hipolipemiante.

^c Atorvastatina: dose inicial de 10mg titulada para 20mg, 40mg e 80mg na 6^a, 12^a, 18^a e 24^a semana.

^d ezetimiba + sinvastatina: dose inicial de 10/10 titulada para 10/20, 10/40 e 10/80 na 6^a, 12^a, 18^a e 24^a semana.

^e ezetimiba + sinvastatina: dose inicial de 10/20 titulada para 10/40, 10/40 e 10/80 na 6^a, 12^a, 18^a e 24^a semana.

^f p ≤ 0,05 para a diferença com atorvastatina na semana especificada.

^g Dados agrupados para doses comuns de ezetimiba + sinvastatina na 18^a e 24^a semana.

ezetimiba + sinvastatina (10/80) não está mais disponível comercialmente.

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, de 6 semanas de duração, 2.959 pacientes com hipercolesterolemia primária que não haviam atingido as metas de colesterol LDL do NCEP ATP III foram distribuídos de modo randômico para um de seis grupos de tratamento: ezetimiba + sinvastatina (10/20, 10/40 ou 10/80) ou rosuvastatina (10mg, 20mg ou 40mg). Quando os pacientes que receberam todas as doses de ezetimiba + sinvastatina foram comparados àqueles que receberam todas as doses de rosuvastatina, ezetimiba + sinvastatina reduziu significativamente mais os níveis de colesterol total, colesterol LDL, apo B e colesterol não HDL do que a rosuvastatina. Os efeitos de ezetimiba + sinvastatina em relação ao colesterol HDL foram semelhantes aos efeitos observados com a rosuvastatina (veja tabela 7).

Tabela 7

Resposta a ezetimiba + sinvastatina e a rosuvastatina em pacientes com hipercolesterolemia primária (alteração porcentual média^a em relação ao período basal^b sem tratamento)

Tratamento

(Dose Diária)	N	Colesterol total	Colesterol LDL	Apo B	Colesterol HDL	TG ^a	Colesterol não HDL
Dados agrupados (Todas as doses de ezetimiba + sinvastatina)	1478	-40 ^c	-56 ^c	-45 ^c	+8 ^c	-26 ^c	-51 ^c
Dados agrupados (Todas as doses de rosuvastatina)	1481	-37	-52	-42	+8	-25	-47
ezetimiba + sinvastatina por dose							
10/20	492	-37 ^d	-52 ^d	-42 ^d	+7	-23 ^c	-47 ^d
10/40	493	-39 ^e	-55 ^e	-44 ^e	+8	-27	-50 ^e
10/80	493	-44 ^f	-61 ^f	-50 ^f	+8	-30 ^f	-56 ^f
rosuvastatina por dose							
10mg	492	-32	-46	-37	+7	-20	-42
20mg	495	-37	-52	-43	+8	-26	-48

40mg 494 -41 -57 -47 +8 -28 -52

^a Para TG, alteração percentual mediana em relação ao período basal

^b Período basal – sem hipolipemiante

^c p < 0,05 para diferença em relação à rosuvastatina

^d p < 0,05 vs. rosuvastatina 10mg

^e p < 0,05 vs. rosuvastatina 20mg

^f p < 0,05 vs. rosuvastatina 40mg

A ezetimiba + sinvastatina (10/80) não está mais disponível comercialmente.

Em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, com 8 semanas de duração, 240 pacientes com hipercolesterolemia que já usavam sinvastatina em monoterapia e que não haviam atingido as metas de colesterol LDL do Programa Nacional de Educação Sobre Colesterol (NCEP) (100 a 160mg/dL, dependendo das características no período basal) foram distribuídos de modo randômico para receber 10mg de ezetimiba ou placebo, além da terapia com sinvastatina já em andamento. Entre aqueles que usavam sinvastatina e não haviam atingido as metas de colesterol LDL no período basal (~80%), significativamente mais pacientes distribuídos de modo randômico para a ezetimiba coadministrada com a sinvastatina atingiram as metas de colesterol LDL no final do estudo em comparação com os pacientes distribuídos de modo randômico para o placebo: 76% e 21,5%, respectivamente. As reduções de colesterol LDL correspondentes para ezetimiba ou placebo administrados concomitantemente com a sinvastatina também foram significativamente diferentes (27% ou 3%, respectivamente). Além disso, a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina diminuiu significativamente o colesterol total, a apo B e os TG em comparação à administração concomitante de placebo e sinvastatina.

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, com duração de 24 semanas, 214 pacientes com *Diabetes melitus* tipo 2 que receberam tiazolidinedionas (rosiglitazona ou pioglitazona) durante 3 meses, no mínimo, e 20mg de sinvastatina durante 6 semanas, no mínimo, com colesterol LDL médio de 93mg/dL, foram distribuídos de modo randômico para receber 40mg de sinvastatina ou os princípios ativos equivalentes a ezetimiba + sinvastatina 10/20 administrados concomitantemente.

A ezetimiba + sinvastatina 10/20 foi significativamente mais eficaz do que a duplicação da dose de sinvastatina para 40 mg na redução adicional do colesterol LDL (-21% e 0%, respectivamente), do colesterol total (-14% e -1%, respectivamente), da apo B (-14% e -2%, respectivamente) e do colesterol não HDL (-20% e -2%, respectivamente), além das reduções observadas com 20mg de sinvastatina. Os resultados para o colesterol HDL e os TG não foram significativamente diferentes entre os dois grupos de tratamento. Os resultados não foram afetados pelo tipo de tiazolidinediona utilizada.

Administração concomitante com fenofibrato

Em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, com duração de até 12 semanas, 611 pacientes com hiperlipidemia mista foram distribuídos de modo randômico para receber placebo, ezetimiba + sinvastatina 10/20 apenas, 160mg de fenofibrato apenas, ou ezetimiba + sinvastatina 10/20 e 160 mg de fenofibrato.

A ezetimiba + sinvastatina administrado concomitantemente ao fenofibrato diminuiu significativamente o colesterol total, o colesterol LDL, a apo B, o colesterol não-HDL e os TG em comparação com o fenofibrato administrado isoladamente e reduziu significativamente os níveis de apo B, colesterol não-HDL e TG e aumentou os níveis de colesterol HDL em comparação com ezetimiba + sinvastatina administrado isoladamente (veja tabela 8).

Tabela 8

Resposta a ezetimiba + sinvastatina e fenofibrato iniciados concomitantemente em pacientes com hiperlipidemia mista (alteração percentual mediana^a em relação ao período basal^b sem tratamento, após 12 semanas)

Tratamento (Dose Diária)	N	Colesterol Total	Colesterol LDL	Apo B	Colesterol HDL	TG ^a	Colesterol não HDL
Placebo	60	-1	-4	0	+1	-3	-2
ezetimiba+ sinvastatina 10/20	184	-35	-47	-39	+9	-29	-45
Fenofibrato 160mg	184	-15	-16	-20	+18	-41	-21

ezetimiba+	183	-39	-46	-45	+19	-50	-51
sinvastatina 10/20 + Fenofibrato 160 mg							

^a Para colesterol HDL, alteração percentual média em relação ao período basal

^b Período basal – sem hipolipemiante

Estudos clínicos em pacientes pediátricos (10 a 17 anos)

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado, 142 meninos e 106 meninas pós-menarca de 10 a 17 anos (média de idade de 14,2 anos), com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe), foram distribuídos de modo randômico para receber a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalentes a ezetimiba + sinvastatina ou sinvastatina apenas. Os critérios de inclusão nesse estudo foram: 1) níveis de colesterol LDL no período basal situados entre 160 e 400mg/dL e 2) histórico médico e apresentação clínica compatíveis com HFHe. Os pacientes receberam ezetimiba + sinvastatina (10/10, 10/20 ou 10/40) ou sinvastatina (10mg, 20mg ou 40mg) durante 6 semanas, ezetimiba + sinvastatina 10/40 ou sinvastatina 40mg nas 27 semanas seguintes e ezetimiba + sinvastatina 10/10, 10/20, ou 10/40 em esquema aberto, durante 20 semanas, subsequentemente.

Na 6^a semana, ezetimiba + sinvastatina (todas as doses) reduziu os níveis de colesterol total, colesterol LDL, apo B e colesterol não HDL significativamente mais que a sinvastatina (todas as doses). Os resultados para TG e colesterol HDL foram semelhantes nos dois grupos de tratamento (veja tabela 9). Na 33^a semana, ezetimiba + sinvastatina reduziu os níveis de colesterol total, colesterol LDL, apo B, TG e colesterol não HDL significativamente mais que a sinvastatina. Os aumentos de colesterol HDL foram semelhantes nos dois grupos de tratamento. Além disso, na 33^a semana, significativamente mais pacientes que receberam ezetimiba + sinvastatina 10/40 (63%) atingiram a meta ideal da American Academy of Pediatrics (AAP) para colesterol LDL (<110mg/dL) em comparação com os que receberam sinvastatina 40mg (27%). Na 53^a semana, as alterações percentuais médias em relação ao período basal para todas as doses de ezetimiba + sinvastatina foram: -39% (colesterol total), -49% (colesterol LDL), -23% (apo B), +3% (colesterol HDL), -17% (TG) e -46% (colesterol não HDL).

Tabela 9

Resposta a ezetimiba + sinvastatina em pacientes adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (alteração percentual média^a em relação ao período basal^b sem tratamento)

Tratamento

(Dose Diária)	N	Colesterol total	Colesterol LDL	Apo B	Colesterol HDL	TG ^a	Colesterol não HDL
Semana 6							
Dados agrupados							
Todas as Doses de ezetimiba + sinvastatina	126	-38	-49	-39	+7	-17	-47
Todas as Doses de sinvastatina	120	-26	-34	-27	+6	-12	-33
ezetimiba + sinvastatina por dose							
10/10	43	-37	-47	-37	+4	-18	-44
10/20	40	-37	-50	-39	+10	-17	-47
10/40	43	-40	-52	-41	+6	-13	-49
Sinvastatina por dose							
10mg	39	-23	-30	-23	+3	-4	-28
20mg	39	-26	-34	-27	+10	-12	-33
40mg	42	-30	-39	-29	+7	-20	-37
33 ^a semana							
ezetimiba + sinvastatina 10/40	126	-42	-54	-43	+5	-20	-51
Sinvastatina 40mg	120	-29	-38	-28	+4	-13	-36

^a Para TG, alteração percentual mediana em relação ao período basal

^b Período basal – sem hipolipemiante

A ezetimiba + sinvastatina (10/80) não está mais disponível comercialmente.

A segurança e a eficácia das doses acima de 10/40mg/dia não foram estudadas em crianças. A eficácia a longo prazo da terapia com ezetimiba + sinvastatina na infância para reduzir a morbidade e a mortalidade na idade adulta não foi estudada.

ezetimiba

Em dois estudos multicêntricos, duplo-cegos, controlados com placebo, com duração de 12 semanas, envolvendo 1.719 pacientes com hipercolesterolemia primária, a ezetimiba diminuiu significativamente o colesterol total (13%), o colesterol LDL (19%), a apo B (14%) e os TG (8%) e aumentou o colesterol HDL (3%) em comparação com o placebo. A redução de colesterol LDL foi consistente em relação à idade, ao sexo, à raça e ao colesterol LDL no período basal. Além disso, a ezetimiba não exerceu efeito nas concentrações plasmáticas das vitaminas lipossolúveis A, D e E, no tempo de protrombina e na produção de adrenocorticosteroides pelas suprarrenais.

sinvastatina

Este medicamento contém sinvastatina. Em dois estudos clínicos de grande porte, controlados com placebo, o 4S - Estudo Escandinavo de Sobrevida com a sinvastatina (N= 4.444 pacientes) e o HPS - Estudo de Proteção do Coração (N= 20.536 pacientes), os efeitos do tratamento com a sinvastatina foram avaliados em pacientes com alto risco de eventos coronarianos devido a doença coronariana preexistente, diabetes, doença vascular periférica e histórico de AVC ou de outra doença vascular cerebral. A sinvastatina comprovou reduzir o risco de mortalidade por todas as causas (total) ao diminuir as mortes por DAC, o risco de infarto do miocárdio não fatal e de AVC e a necessidade de procedimentos de revascularização coronariana e não coronariana. O incremento do benefício na morbimortalidade cardiovascular com ezetimiba + sinvastatina, além do já demonstrado com a sinvastatina, não foi estabelecido.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo)

Foi conduzido um estudo duplo-cego, randômico, com duração de 12 semanas, envolvendo pacientes com diagnóstico clínico e/ou genotípico de HFHo. Foram analisados os dados de um subgrupo de pacientes (n= 14) que recebeu 40mg de sinvastatina no período basal. O aumento da dose da sinvastatina de 40mg para 80 mg (n= 5) reduziu o colesterol LDL em 13% em relação ao período basal com 40mg de sinvastatina. A administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a ezetimiba + sinvastatina (10/40 e 10/80 agrupados, n= 9) reduziu o colesterol LDL em 23% em relação ao período basal com 40mg de sinvastatina. Entre os pacientes que receberam a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a ezetimiba + sinvastatina (10/80, n= 5), houve redução de 29% do colesterol LDL em relação ao período basal com 40mg de sinvastatina.

A ezetimiba + sinvastatina (10/80) não está mais disponível comercialmente.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A ezetimiba + sinvastatina é um hipolipemiante que inibe seletivamente a absorção intestinal de colesterol e de fitosteróis relacionados e a síntese endógena de colesterol.

Farmacologia clínica

Mecanismo de ação

O colesterol plasmático é derivado da absorção intestinal e da síntese endógena. Este medicamento contém ezetimiba e sinvastatina, dois compostos com mecanismos de ação complementares sobre os lípides. A ezetimiba + sinvastatina reduz o colesterol total, o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL), a lipoproteína B (apo B), os triglicérides (TG) e o colesterol não ligado à lipoproteína de alta densidade (não-HDL) elevados e aumenta o colesterol ligado a lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL) por meio da dupla inibição da síntese e da absorção de colesterol.

ezetimiba

A ezetimiba inibe a absorção intestinal de colesterol; é ativa por via oral e seu mecanismo de ação difere do de outras classes de compostos redutores de colesterol (ex.: estatinas, sequestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados de ácido fibríco e dos fitostanois). O alvo molecular da ezetimiba é o transportador de esterol, Niemann-Pick_C1-Like (NPC1L1), o qual é responsável pela captação intestinal do colesterol e dos fitosteróis. A ezetimiba localiza-se na borda em escova dos enterócitos do intestino delgado, onde inibe a

absorção de colesterol, diminuindo assim a oferta de colesterol do intestino para o fígado; as estatinas reduzem a síntese hepática de colesterol. Juntos, esses mecanismos distintos propiciam redução complementar de colesterol.

Em um estudo clínico com duração de 2 semanas que envolveu 18 pacientes hipercolesterolêmicos, ezetimiba + sinvastatina inibiu a absorção intestinal de colesterol em 54% quando comparado ao placebo.

Inúmeros estudos pré-clínicos foram realizados para determinar a seletividade da ezetimiba em relação à inibição da absorção de colesterol. A ezetimiba inibiu a absorção do [14C]-colesterol sem afetar a absorção dos TG, dos ácidos graxos, dos ácidos biliares, da progesterona, do etinilestradiol ou das vitaminas lipossolúveis A e D.

sinvastatina

Após ingestão, a sinvastatina, que é uma lactona inativa, é hidrolisada no fígado ao beta-hidroxiácido ativo correspondente, que tem potente atividade inibitória sobre a HMG-CoA redutase (3 hidróxi-3 metilglutaril CoA redutase). Essa enzima catalisa a conversão da HMG-CoA em mevalonato, uma etapa inicial e limitante da velocidade de biossíntese do colesterol.

A sinvastatina mostrou reduzir concentrações normais e elevadas de colesterol LDL. O LDL é formado a partir da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e seu catabolismo ocorre predominantemente pelo receptor de LDL de alta afinidade. O mecanismo do efeito redutor de LDL da sinvastatina pode envolver a redução da concentração de colesterol VLDL e a indução do receptor de LDL, o que leva à redução da produção e ao aumento do catabolismo do colesterol LDL. A apolipoproteína B também reduz consideravelmente durante o tratamento com sinvastatina. Além disso, a sinvastatina aumenta moderadamente o colesterol HDL e reduz os TG plasmáticos. Como resultado dessas alterações, as razões de colesterol total para colesterol HDL e de colesterol LDL para colesterol HDL são reduzidas.

Farmacocinética

Absorção

ezetimiba: após administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e extensivamente conjugada a um glicuronídeo fenólico farmacologicamente ativo (glicuronídeo de ezetimiba), cujas concentrações plasmáticas máximas (C_{máx}) médias ocorrem em 1 a 2 horas; já para a ezetimiba, essas concentrações são atingidas em 4 a 12 horas. A biodisponibilidade absoluta da ezetimiba não pode ser determinada, uma vez que o composto é praticamente insolúvel em meios aquosos apropriados para injeção.

A administração concomitante de alimentos (com altos teores de gordura ou sem gordura) não exerceu efeito na biodisponibilidade oral da ezetimiba administrada em comprimidos de 10mg.

sinvastatina: demonstrou-se que a biodisponibilidade do beta-hidroxiácido para a circulação sistêmica após uma dose oral de sinvastatina foi menor do que 5% da dose, o que é compatível com a ampla extração hepática de primeira passagem. Os principais metabólitos da sinvastatina presentes no plasma humano são o beta-hidroxiácido e quatro metabólitos ativos adicionais.

Em jejum, os perfis plasmáticos dos inibidores ativos e totais não foram afetados quando a sinvastatina foi administrada imediatamente antes de uma refeição-teste.

Distribuição

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

sinvastatina: a sinvastatina e o beta-hidroxiácido ligam-se às proteínas plasmáticas humanas em 95%.

A farmacocinética de doses únicas e múltiplas de sinvastatina não mostrou acúmulo do medicamento após administração múltipla. Em todos esses estudos de farmacocinética, a concentração plasmática máxima dos inibidores ocorreu 1,3 a 2,4 horas após a dose.

Metabolismo

ezetimiba: a ezetimiba é metabolizada principalmente no intestino delgado e no fígado, por conjugação do glicuronídeo (uma reação de fase II) e excreção biliar subsequente. Observou-se metabolismo oxidativo mínimo (uma reação de fase I) em todas as espécies avaliadas. A ezetimiba e o glicuronídeo de ezetimiba são os principais derivados do fármaco detectados no plasma, constituindo aproximadamente 10% a 20% e 80% a 90% do total, respectivamente. Tanto a ezetimiba quanto o glicuronídeo de ezetimiba são eliminados lentamente do plasma, com evidência de recirculação êntero-hepática significativa. A meia-vida da ezetimiba e do glicuronídeo de ezetimiba é de aproximadamente 22 horas.

sinvastatina: a sinvastatina é uma lactona inativa que é rapidamente hidrolisada *in vivo* para o beta-hidroxiácido correspondente, um potente inibidor da HMG-CoA redutase. A hidrólise ocorre principalmente no fígado; a velocidade de hidrólise no plasma humano é muito lenta.

A sinvastatina é bem absorvida em humanos e passa por ampla extração hepática de primeira passagem. A extração no fígado depende do fluxo sanguíneo hepático. O fígado é o principal local de ação, com excreção posterior dos equivalentes do fármaco na bile. Consequentemente, a disponibilidade do fármaco ativo na circulação sistêmica é baixa. A meia-vida do metabólito beta-hidroxiácido após uma injeção intravenosa é de 1,9 horas, em média.

Eliminação

ezetimiba: após administração oral de 20mg de [14C]-ezetimiba a seres humanos, a ezetimiba total respondeu por cerca de 93% da radioatividade plasmática total. Aproximadamente 78% e 11% da carga radioativa administrada foram recuperados nas fezes e na urina, respectivamente, ao longo de um período de coleta de 10 dias. Após 48 horas, os níveis plasmáticos de radioatividade eram indetectáveis.

sinvastatina: após uma dose oral de sinvastatina radioativa em humanos, 13% da radioatividade foi excretada na urina e 60% nas fezes em 96 horas. A quantidade recuperada nas fezes representa os equivalentes do fármaco absorvido excretados na bile, assim como o fármaco não absorvido. Após uma injeção intravenosa do metabólito beta-hidroxiácido, apenas 0,3% da dose IV, em média, foi excretada na urina como inibidores.

Características em pacientes (populações especiais)

Pacientes pediátricos

A absorção e o metabolismo da ezetimiba são semelhantes em crianças e adolescentes (10 a 18 anos) e adultos. Com base na ezetimiba total, não há diferenças farmacocinéticas entre adolescentes e adultos. Não estão disponíveis dados de farmacocinética na população pediátrica < 10 anos.

Pacientes idosos

As concentrações plasmáticas de ezetimiba total são, aproximadamente, 2 vezes mais elevadas nos indivíduos idosos (≥ 65 anos) em relação aos jovens (18 a 45 anos). A redução de colesterol LDL e o perfil de segurança são comparáveis em indivíduos idosos e jovens tratados com ezetimiba + sinvastatina.

Insuficiência hepática

Após dose única de 10 mg de ezetimiba, a área sob a curva (AUC) média para a ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,7 vez em pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5 ou 6) em comparação com indivíduos saudáveis. Em um estudo com duração de 14 dias no qual se administraram doses múltiplas (10mg diariamente) a pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9), a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 4 vezes no 1º dia e no 14º dia, em comparação com o observado em indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve. Uma vez que os efeitos da exposição aumentada à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (escore de Child-Pugh > 9) são desconhecidos, a ezetimiba não é recomendada para esses pacientes (veja o item 5. Advertências e precauções).

Insuficiência renal

ezetimiba

Após administração de uma única dose de 10mg de ezetimiba a pacientes com doença renal grave (n= 8; ClCr médio \square 30 mL/min/1,73 m²), a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vez quando comparada àquela de indivíduos saudáveis (n= 9). Nesse mesmo estudo, a exposição à ezetimiba total de um paciente submetido a transplante renal e que estava recebendo múltiplas medicações, inclusive ciclosporina, foi 12 vezes maior.

sinvastatina

Em um estudo de pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30mL/min), as concentrações plasmáticas dos inibidores totais após uma dose única de um inibidor relacionado da HMG-CoA redutase foram aproximadamente 2 vezes mais altas que as observadas em voluntários saudáveis.

Sexo

As concentrações plasmáticas da ezetimiba total são discretamente mais elevadas (< 20 %) em mulheres em relação aos homens. A redução de colesterol LDL e o perfil de segurança observados com a ezetimiba são comparáveis entre homens e mulheres.

Raça

Não foram demonstradas diferenças quanto à farmacocinética em negros e caucasianos com base em uma metanálise de estudos de farmacocinética com ezetimiba.

Interações medicamentosas

Diltiazem: em um estudo farmacocinético, a administração concomitante de diltiazem causou um aumento de 2,7 vezes na exposição à sinvastatina ácida, presumivelmente devido à inibição da CYP3A4.

Anlodipino: em um estudo farmacocinético, a administração concomitante de anlodipino causou um aumento de 1,6 vezes na exposição à sinvastatina ácida.

Toxicologia animal

Toxicidade aguda

Em animais, não foi observada toxicidade após doses orais únicas de 5.000mg/kg de ezetimiba em ratos e camundongos e de 3.000mg/kg em cães.

A DL50 oral de sinvastatina em camundongos é de aproximadamente 3,8g/kg e, em ratos, é de aproximadamente 5g/kg.

Toxicidade crônica

ezetimiba + sinvastatina

A segurança da administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina foi avaliada em ratos e cães. Quando a ezetimiba foi administrada concomitantemente com a sinvastatina durante três meses, os achados toxicológicos foram compatíveis com os observados com a administração de estatinas isoladamente.

ezetimiba

A ezetimiba foi bem tolerada por camundongos, ratos e cães. Não foram identificados órgãos-alvo de toxicidade em estudos crônicos com doses diárias de até 1.500mg/kg (machos) e 500mg/kg (fêmeas) em ratos, de até 500mg/kg em camundongos ou de até 30 mg/kg em cães.

sinvastatina

A administração de doses elevadas de sinvastatina e análogos relacionados a várias espécies animais revelou uma gama de alterações em diversos tecidos, as quais não eram inesperadas em vista das grandes doses utilizadas, da potência desses fármacos para inibir a síntese do mevalonato e do papel essencial da enzima-alvo na manutenção da homeostasia celular. Dados extensivos gerados a partir dessas alterações indicam que elas representam um exagero do efeito bioquímico desses fármacos no extremo elevado da curva de dose-resposta. Assim, foi demonstrado que as alterações morfológicas no fígado de ratos, a hiperplasia epitelial de células escamosas da porção abdominal do esôfago de ratos e camundongos e a hepatotoxicidade em coelhos estavam diretamente relacionadas à inibição da HMG-CoA redutase.

Estudos em cães evidenciaram a ocorrência de catarata com doses elevadas de sinvastatina, embora com incidência muito baixa. Embora não exista correlação evidente entre a magnitude da redução dos lípides séricos e o desenvolvimento de catarata, a relação entre níveis séricos elevados de sinvastatina e inibidores relacionados da HMG-CoA redutase e o desenvolvimento de catarata foi consistente.

Os níveis séricos (expressos como inibidores totais) em cães que receberam a dose cataratogênica mínima de sinvastatina de 50mg/kg/dia foram 5 vezes mais altos do que os observados em humanos que receberam a dose terapêutica máxima prevista de 1,6mg/kg (com base em 80mg/dia para um homem de 50kg).

Em aproximadamente 10% a 40% dos cães que receberam sinvastatina, observou-se aumento das transaminases séricas na forma de elevações crônicas de nível baixo ou de picos enzimáticos transitórios. Nenhum dos cães demonstrou sintoma de doença e não houve progressão das elevações para níveis associados à necrose hepática manifesta, apesar da administração contínua do fármaco. Não foram identificadas alterações histopatológicas no fígado dos cães que receberam sinvastatina.

Em dois estudos de segurança em cães com sinvastatina, foi observada degeneração testicular. Estudos especiais com o objetivo de definir melhor a natureza dessas alterações não obtiveram sucesso, uma vez que os efeitos praticamente não são reprodutíveis e não são relacionados à dose, aos níveis séricos de colesterol

ou à duração do tratamento. A sinvastatina foi administrada por até 2 anos a cães na dose de 50mg/kg/dia sem efeitos testiculares.

Observou-se necrose da musculatura esquelética em um estudo em ratos que receberam 90mg/kg duas vezes por dia, mas essa dose foi letal para esses animais.

Carcinogenicidade

ezetimiba

Em estudos com dois anos de duração conduzidos em ratos e camundongos, a ezetimiba não foi carcinogênica.

sinvastatina

Nos estudos iniciais de carcinogenicidade com sinvastatina em ratos e camundongos, foram empregadas doses que variaram de 1mg/kg/dia a 25mg/kg/dia. Não foi evidenciada incidência de tumor relacionada ao tratamento em camundongos, em qualquer tecido. Foi observado aumento estatisticamente significativo ($p \leq 0,05$) da incidência de adenomas de células foliculares da tireoide em fêmeas de ratos que receberam 25 mg/kg de sinvastatina por dia (16 vezes a dose máxima recomendada para humanos). Esse tipo de tumor benigno foi limitado a fêmeas de ratos; não foram observadas alterações semelhantes em ratos machos ou em fêmeas que receberam doses mais baixas (até 5mg/kg/dia). Esses tumores são um efeito secundário que refletem o aumento mediado pela sinvastatina da depuração de hormônio tireoideano em fêmeas de ratos. Não foi evidenciado nenhum outro aumento estatisticamente significativo da incidência de tumor em qualquer tecido em ratos que receberam sinvastatina.

Os dados desses dois estudos indicaram que a hiperplasia epitelial de células escamosas da porção abdominal do esôfago ocorreu em todos os níveis de dose. Essas alterações gástricas são restritas a uma estrutura anatômica que não é encontrada em seres humanos. Além disso, células idênticas encontradas em outros locais (ex.: esôfago e junção anorretal de rato, camundongo e cão) não são afetadas.

Os resultados de um outro estudo de carcinogenicidade, de 73 semanas, em camundongos que receberam sinvastatina em doses de até 400mg/kg/dia (250 vezes a dose máxima recomendada para humanos, com base em uma pessoa de 50kg) mostrou aumento da incidência de adenomas e carcinomas hepatocelulares, de adenomas pulmonares e de adenomas das glândulas de Harder. A dose sem efeito, 25mg/kg/dia (16 vezes a dose máxima recomendada em humanos), foi estabelecida nesse estudo e a partir dos resultados do estudo inicial de carcinogenicidade com duração de 92 semanas em camundongos.

Os resultados de um outro estudo de carcinogenicidade com duração de 106 semanas em ratos que receberam doses de sinvastatina que variaram de 50mg/kg/dia a 100mg/kg/dia (31 a 63 vezes a dose máxima recomendada para humanos) mostraram aumento relacionado ao tratamento da incidência de neoplasias hepatocelulares. A dose sem efeito continuou a ser 25mg/kg/dia (16 vezes a dose máxima recomendada em humanos), conforme estabelecido no estudo inicial de carcinogenicidade. Também foi observado aumento da incidência de lesões hiperplásicas da tireoide, entretanto esse fato é compatível com o achado prévio de que essa é uma resposta específica da espécie, sem implicações para os seres humanos.

Mutagênese

ezetimiba + sinvastatina

A combinação de ezetimiba com sinvastatina não foi genotóxica em vários ensaios in vitro e in vivo.

ezetimiba

A ezetimiba não foi genotóxica em vários testes in vivo e in vitro.

sinvastatina

Uma ampla bateria de testes de toxicidade genética in vitro e in vivo foi conduzida com a sinvastatina e o beta-hidroxiácido aberto correspondente, entre os quais ensaios para mutagênese microbiana, mutagênese de células de mamíferos, quebra do DNA monofilamentar e testes para aberrações cromossômicas. Os resultados desses estudos não forneceram evidências de interação entre a sinvastatina ou o beta-hidroxiácido com material genético nas concentrações não citotóxicas solúveis mais altas testadas em ensaios in vitro ou nas doses máximas toleradas testadas in vivo.

Reprodução

ezetimiba

A ezetimiba não afetou a fertilidade de ratos machos ou fêmeas.

sinvastatina

Nas doses máximas toleradas em ratos e coelhos, a sinvastatina não exerceu efeitos na fertilidade ou na função reprodutiva.

Desenvolvimento

ezetimiba + sinvastatina

A administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina não foi teratogênica em ratos. Em coelhas prenhes, observou-se baixa incidência de malformações esqueléticas (vértebras caudais fundidas, número reduzido de vértebras caudais) quando ezetimiba (1.000mg/kg; ≥ 146 vezes a exposição humana na dose de 10mg/dia com base na AUC_{0-24h} para a ezetimiba total) foi administrada com sinvastatina (5 e 10mg/kg). A exposição à forma farmacologicamente ativa da sinvastatina foi ≥ 246 vezes a exposição humana na dose de 10mg/dia com base na AUC_{0-24h}.

ezetimiba

A ezetimiba não foi teratogênica em ratos ou coelhos e não afetou o desenvolvimento pré ou pós-natal.

sinvastatina

Nas doses máximas toleradas em ratos e coelhos, a sinvastatina não causou malformações fetais e não apresentou efeitos no desenvolvimento neonatal. Entretanto, em ratos, uma dose oral de 60mg/kg/dia do hidroxiácido, o metabólito farmacologicamente ativo da sinvastatina, resultou na diminuição do peso corpóreo materno e na incidência aumentada de reabsorção fetal e malformações esqueléticas em comparação aos controles. Estudos posteriores com doses de até 60mg/kg/dia desse metabólito mostraram que essas reabsorções e malformações esqueléticas foram consequência da toxicidade materna (lesões na porção abdominal do esôfago associadas à perda de peso materno) específica de roedores e que é altamente improvável que sejam decorrentes de um efeito direto sobre o feto em desenvolvimento. Embora não tenham sido conduzidos estudos com a sinvastatina, o tratamento de ratas prenhes com um inibidor da HMG-CoA redutase estreitamente relacionado nas doses de 80 e 400mg/kg/dia (10 e 52 vezes a dose terapêutica máxima recomendada com base na área de superfície corpórea em mg/m²) mostrou reduzir os níveis plasmáticos fetais de mevalonato.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer dos excipientes.
- Hepatopatia ativa ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas.
- Quando houver necessidade de administrar ezetimiba+sinvastatina com fenofibrato, consulte a Circular aos Médicos (bula) de fenofibrato.
- Administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (ex.: itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona e medicamentos contendo cobicistate) (veja os itens 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise e 6. Interações medicamentosas).
- Administração concomitante de genfibrozila, ciclosporina ou danazol (veja os itens 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise e 6. Interações medicamentosas).
- Gravidez e lactação (veja o item 5. Advertências e precauções, Gravidez e lactação).

Este medicamento é contraindicado para uso durante a gravidez e lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando houver necessidade de administrar ezetimiba + sinvastatina com fenofibrato, consulte a Circular aos Médicos (bula) de fenofibrato.

Miopatia/rabdomiólise

A sinvastatina, a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, ocasionalmente provoca miopatia que se manifesta como dor, dolorimento ou fraqueza musculares e creatina quinase (CK) acima de 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN). Algumas vezes, a miopatia apresenta-se como rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda secundária à mioglobinúria e, raramente, pode ser fatal. O risco de miopatia é

aumentado por níveis elevados de atividade inibitória da HMG-CoA redutase no plasma (isto é, níveis elevados de sinvastatina e de sinvastatina ácida no plasma), o que pode ser devido, em parte, a interações medicamentosas que interferem com o metabolismo da sinvastatina e/ou com as vias transportadoras (veja o item 6. Interações medicamentosas). Os fatores predisponentes para miopatia incluem idade avançada (≥ 65 anos), sexo feminino, hipotireoidismo não controlado e insuficiência renal.

A exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, o risco de miopatia/rabdomiólise está relacionado à dose de sinvastatina.

Em um banco de dados de estudos clínicos no qual 41.413 pacientes foram tratados com sinvastatina, 24.747 (aproximadamente 60%) dos quais foram admitidos nos estudos com um acompanhamento mediano de pelo menos 4 anos, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,03%, 0,08% e 0,61% com 20, 40 e 80 mg/dia, respectivamente. Nesses estudos, os pacientes foram cuidadosamente monitorados e alguns medicamentos causadores de interação foram excluídos.

Em um estudo clínico no qual os pacientes com histórico de infarto do miocárdio foram tratados com sinvastatina 80mg/dia (acompanhamento médio de 6,7 anos), a incidência de miopatia foi de aproximadamente 1,0% em comparação com 0,02% entre os pacientes tratados com 20mg/dia. Aproximadamente metade desses casos de miopatia ocorreu durante o primeiro ano de tratamento. A incidência de miopatia durante cada ano subsequente de tratamento foi de aproximadamente 0,1%.

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, é maior em pacientes tratados com sinvastatina 80mg quando comparado com outras terapias de estatinas com eficácia semelhante ou maior na redução de colesterol LDL e em comparação com doses menores de sinvastatina. Portanto, a dose 10/80mg de ezetimiba/sinvastatina deve ser utilizada somente em pacientes que estão tomando ezetimiba/sinvastatina 10/80mg de forma contínua (por 12 meses ou mais) sem evidências de toxicidade muscular (veja o item 8. Posologia e modo de usar). Se, no entanto, um paciente que está atualmente tolerando a dose 10/80mg de ezetimiba/sinvastatina precisar iniciar um medicamento de interação que é contraindicado ou está associado com uma dose limite de sinvastatina, este paciente deve ser mudado para uma estatina alternativa ou regime baseado em estatina com menor potencial para a interação medicamentosa. Os pacientes devem ser alertados sobre o risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise, e orientados a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicadas. Se os sintomas ocorrerem, o tratamento deve ser interrompido imediatamente (veja os itens 8. Posologia e modo de usar e 4. Contraindicações).

Todos os pacientes que iniciam tratamento com ezetimiba + sinvastatina, ou cuja dose de ezetimiba + sinvastatina está sendo aumentada, devem ser alertados sobre o risco de miopatia e orientados a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. O tratamento com ezetimiba + sinvastatina deve ser descontinuado imediatamente se houver diagnóstico ou suspeita de miopatia.

A presença desses sintomas, bem como nível de CK > 10 vezes o limite normal superior, indica miopatia. Na maioria dos casos, quando os pacientes descontinuaram imediatamente o tratamento, os sintomas musculares e os aumentos de CK desapareceram (veja o item 9. Reações adversas). Pode-se considerar determinações periódicas de CK para pacientes que iniciam terapia com ezetimiba + sinvastatina ou cuja dose esteja sendo aumentada. Recomenda-se determinações periódicas de CK para pacientes com a dose sendo aumentada para 10/80mg de ezetimiba/sinvastatina. Não há nenhuma garantia de que esse monitoramento irá prevenir a miopatia.

Muitos dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise durante o tratamento com sinvastatina tinham históricos médicos complicados, incluindo insuficiência renal, geralmente em consequência de diabetes mellitus prolongado. Tais pacientes que tomam ezetimiba + sinvastatina devem ser cuidadosamente monitorados. O tratamento com ezetimiba + sinvastatina deve ser temporariamente interrompido alguns dias antes de cirurgia eletiva de grande porte e quando qualquer condição cirúrgica ou médica importante sobrevenha.

No estudo IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), um total de 18.144 pacientes com doença cardíaca coronária foram distribuídos de modo randômico para receber ezetimiba + sinvastatina 10/40mg (n = 9.067) ou sinvastatina 40mg/dia (n = 9.077). Durante um acompanhamento mediano de 6 anos, a incidência de miopatia foi de 0,2% para ezetimiba + sinvastatina e 0,1% para sinvastatina. Neste acompanhamento, a miopatia foi definida como fraqueza muscular inexplicada ou dor com uma creatinina quinase sérica ≥ 10 vezes o limite superior do normal ou duas observações consecutivas de creatinina quinase ≥ 5 e < 10 vezes o limite superior do normal. A incidência de rabdomiólise foi de 0,1% para ezetimiba + sinvastatina e 0,2% para sinvastatina, tendo sido definida como fraqueza

muscular inexplicada ou dor com uma creatinina quinase sérica ≥ 10 vezes o limite superior do normal com evidência de lesão renal, ≥ 5 vezes o limite superior do normal e <10 vezes o limite superior do normal em duas ocasiões consecutivas com evidência de lesão renal, ou creatinina quinase ≥ 10.000 UI/L sem evidência de lesão renal (veja item 9. Reações adversas).

Em um estudo clínico no qual mais de 9.000 pacientes com doença renal crônica foram distribuídos de modo randômico para receber ezetimiba + sinvastatina 10/20mg/dia (n=4.650) ou placebo (n=4.620) (acompanhamento mediano de 4,9 anos), a incidência de miopatia/rabdomiólise foi de 0,2% para ezetimiba + sinvastatina e 0,1% para placebo (veja o item 9. Reações adversas).

Em um estudo clínico no qual os pacientes com alto risco de doença cardiovascular foram tratados com sinvastatina 40mg/dia (acompanhamento mediano de 3,9 anos), a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,05% para pacientes não chineses (n=7367) em comparação com 0,24% para pacientes chineses (n=5468). Embora a única população asiática avaliada neste estudo clínico tenha sido a de chineses, deve-se ter cautela ao se prescrever ezetimiba + sinvastatina a pacientes asiáticos e a menor dose necessária deve ser utilizada.

Interações medicamentosas

• **Este medicamento contém sinvastatina, portanto o risco de miopatia/rabdomiólise aumenta com o uso concomitante de ezetimiba + sinvastatina com os seguintes medicamentos:**

Medicamentos contraindicados

- **Inibidores potentes do CYP3A4:** o uso concomitante com medicamentos conhecidos por apresentar um potente efeito inibitório sobre o CYP3A4 em doses terapêuticas (ex.: itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona ou medicamentos contendo cobicistate) é contraindicado. Se o tratamento a curto prazo com inibidores potentes do CYP3A4 for inevitável, o tratamento com sinvastatina deve ser suspenso durante o curso do tratamento (veja os itens 4. Contraindicações; 6. Interações medicamentosas e 3. Características farmacológicas Farmacologia Clínica, Farmacocinética).

- **Genfibrozila, ciclosporina ou danazol:** o uso concomitante desses medicamentos com sinvastatina é contraindicado (veja os itens 4. Contraindicações; 6. Interações medicamentosas e 3. Características farmacológicas Farmacologia Clínica, Farmacocinética).

Outros medicamentos

- **ácido fusídico:** pacientes tratados com ácido fusídico concomitantemente com sinvastatina podem ter um risco aumentado de miopatia/rabdomiólise (veja o item 6. Interações medicamentosas, Outras interações medicamentosas). A coadministração com ácido fusídico não é recomendada. Em pacientes em que o uso de ácido fusídico sistêmico é considerado essencial, ezetimiba + sinvastatina deve ser descontinuado durante toda a duração do tratamento com ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, onde o uso prolongado e sistêmico do ácido fusídico é necessário, por exemplo para o tratamento de infecções graves, a necessidade da coadministração de ezetimiba + sinvastatina e ácido fusídico deve ser considerada caso a caso e sob rigorosa supervisão médica.

- **amiodarona:** foi relatada miopatia em 6% dos pacientes que receberam 80mg de sinvastatina e amiodarona em um estudo clínico. A dose de ezetimiba + sinvastatina não deve ser maior que 10/20 mg/dia em pacientes recebendo tratamento concomitante com amiodarona (veja o item 6. Interações medicamentosas).

- **Bloqueadores dos canais de cálcio:**

• **verapamil ou diltiazem:** os pacientes que recebiam diltiazem tratados concomitantemente com sinvastatina 80mg apresentaram maior risco de miopatia. A dose de ezetimiba + sinvastatina não deve ser maior que 10/20 mg/dia em pacientes que recebem tratamento concomitante com verapamil ou diltiazem (veja o item 6. Interações medicamentosas, Outras interações medicamentosas).

• **Anlodipino:** em um estudo clínico, os pacientes recebendo anlodipino tratados concomitantemente com sinvastatina 80mg apresentaram um risco discretamente aumentado de miopatia (veja o item 6. Interações medicamentosas). A dose de ezetimiba + sinvastatina não deve ser maior que 10/40mg/dia em pacientes que recebem tratamento concomitante com anlodipino.

- **Lomitapida:** a dose diária de ezetimiba + sinvastatina não deve exceder 10/40mg em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) que recebam concomitantemente lomitapida (veja o item 6. Interações medicamentosas).

- **Inibidores moderados do CYP3A4:** os pacientes que tomam outros medicamentos identificados em bula como medicamentos com efeito inibitório moderado sobre o CYP3A4 concomitantemente com ezetimiba + sinvastatina, particularmente com doses mais altas de ezetimiba + sinvastatina, podem ter maior risco de miopatia. Quando ezetimiba + sinvastatina for coadministrado com um inibidor moderado do CYP3A4, um ajuste da dose de ezetimiba + sinvastatina pode ser necessário.

- **Inibidores da proteína resistente ao câncer de mama (BCPR):** a administração concomitante de medicamentos inibidores da BCPR (por exemplo, elbasvir e grazoprevir) pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas da sinvastatina e um risco aumentado de miopatia; portanto, um ajuste da dose de sinvastatina pode ser necessário. A coadministração de elbasvir e grazoprevir com sinvastatina não foi estudada; no entanto, a dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg por dia em pacientes que tomam, concomitantemente, medicamentos contendo elbasvir ou grazoprevir (veja o item 6. Interações medicamentosas, Outras Interações medicamentosas).

- **Fenofibrato:** em um estudo no qual ezetimiba + sinvastatina 10/20mg/dia e fenofibrato 160mg/dia foram coadministrados a 183 pacientes por até 12 semanas, não houve nenhum relato de miopatia. Doses de ezetimiba + sinvastatina acima de 10/20mg/dia e fenofibrato não foram estudadas. Deve-se ter cuidado ao prescrever ezetimiba + sinvastatina e fenofibrato, uma vez que o fenofibrato pode causar miopatia quando administrado isoladamente. Em outro estudo de 12 semanas, no qual 411 pacientes receberam sinvastatina 20mg/dia e fenofibrato 160mg/dia, a coadministração também foi bem tolerada. Se houver suspeita de colelitíase em um paciente recebendo ezetimiba + sinvastatina e fenofibrato, estudos da vesícula biliar são indicados e deve ser considerado um tratamento hipolipemiante alternativo (veja o item 9. Reações adversas e a bula de fenofibrato).

- **Outros fibratos:** a segurança e a eficácia de ezetimiba + sinvastatina administrado com fibratos, com exceção do fenofibrato, não foram estudadas. Portanto, o uso concomitante de ezetimiba + sinvastatina com fibratos, com exceção do fenofibrato, deve ser evitado. O uso concomitante de genfibrozila é contraindicado (veja o item 4. Contraindicações).

- **ácido nicotínico (niacina) (≥ 1 g/dia):** casos de miopatia/rabdomiólise foram observados com a sinvastatina coadministrada com doses modificadoras de lípidos (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico. Em um estudo clínico (acompanhamento mediano de 3,9 anos) envolvendo pacientes com alto risco de doença cardiovascular e níveis de colesterol LDL bem controlados com sinvastatina 40mg/dia com ou sem ezetimiba 10mg, não houve benefício incremental sobre os desfechos cardiovasculares com a adição de doses modificadoras de lípidos (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico. Portanto, o benefício do uso combinado de sinvastatina com ácido nicotínico deve ser cuidadosamente ponderado contra os riscos potenciais da combinação. Além disso, neste estudo, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,24% para pacientes chineses que receberam sinvastatina 40mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40mg em comparação com 1,24% para pacientes chineses que receberam sinvastatina 40mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40mg coadministradas com ácido nicotínico de liberação prolongada/laropirpranto 2g/40 mg de liberação prolongada. Embora a única população asiática avaliada neste estudo clínico tenha sido a de chineses, como a incidência de miopatia é maior em pacientes chineses do que em pacientes não chineses, a coadministração de ezetimiba + sinvastatina com doses modificadoras de lípidos (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico não é recomendada para pacientes asiáticos (veja o item 6. Interações medicamentosas).

- **Daptomicina:** relatos de miopatia e/ou rabdomiólise foram observados com inibidores da HMG-CoA redutase coadministrados com daptomicina. Deve-se ter cautela ao prescrever inibidores da HMG-CoA redutase com daptomicina, já que ambos podem causar miopatia e/ou rabdomiólise isoladamente. Deve ser levado em consideração a suspensão temporária de ezetimiba + sinvastatina em pacientes tomando daptomicina (veja o item 6. Interações medicamentosas).

- **Anticoagulantes:** se ezetimiba + sinvastatina for adicionado à varfarina, outro anticoagulante cumarínico, ou à fluindiona, a International Normalized Ratio (INR) deve ser monitorada apropriadamente (veja o item 6. Interações medicamentosas).

Miastenia Gravis/Miastenia Ocular

Em poucos casos, foi relatado que as estatinas induzem um novo aparecimento ou agravam a miastenia gravis ou miastenia ocular pré-existent. (veja o item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Este medicamento deve ser descontinuado caso estas condições ocorram. Houve relatos de recorrências dessas condições quando a mesma estatina ou uma diferente foi (re-) administrada.

As recomendações para prescrição de agentes de interação são resumidas na tabela abaixo (veja também os itens 8. Posologia e modo de usar; 4. Contraindicações; 6. Interações medicamentosas e 3. Características farmacológicas Farmacologia Clínica, Farmacocinética).

Tabela 10

Interações medicamentosas associadas a aumento do risco de miopatia/rabdomiólise

Agentes de interação	Recomendações para prescrição
Inibidores potentes do CYP3A4, por exemplo: Itraconazol Cetoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibidores da HIV protease Boceprevir Telaprevir Nefazodona Cobicistate Ciclosporina Danazol Genfibrozila	Contraindicado com ezetimiba + sinvastatina
Outros fibratos (exceto fenofibrato) Suco de grapefruit (toranja)	O uso com ezetimiba + sinvastatina deve ser evitado
Ácido fusídico	Não é recomendado com ezetimiba + sinvastatina
Ácido nicotínico (niacina) (≥ 1 g/dia)	ezetimiba + sinvastatina não é recomendado para pacientes asiáticos.
Amiodarona Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Não exceder uma dose diária de 10/20 mg/dia de ezetimiba + sinvastatina
Anlodipino	Não exceder uma dose diária de 10/40 mg/dia de ezetimiba + sinvastatina
Lomitapida	Para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo), não exceder uma dose diária de 10/40 mg de ezetimiba + sinvastatina
Daptomicina	Não é recomendado com ezetimiba + sinvastatina

Enzimas hepáticas

Em estudos clínicos controlados da administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina, foram observados aumentos consecutivos das transaminases séricas ≥ 3 vezes o limite superior da normalidade (veja o item 9. Reações adversas).

No estudo IMPROVE-IT, 18.144 pacientes com doença cardíaca coronária foram distribuídos de modo randômico para receber ezetimiba + sinvastatina 10/40mg (n = 9.067) ou sinvastatina 40mg diariamente (n = 9.077). Durante um acompanhamento mediano de 6 anos, a incidência de elevações consecutivas de transaminases (≥ 3 vezes o limite superior do normal) foi de 2,5% para ezetimiba + sinvastatina e de 2,3% para sinvastatina (veja o item 9. Reações adversas).

Em um estudo clínico controlado no qual mais de 9.000 pacientes com doença renal crônica foram distribuídos de modo randômico para receber ezetimiba + sinvastatina 10/20mg/dia (n=4.650) ou placebo (n=4.620) (período de acompanhamento mediano de 4,9 anos), a incidência de elevações consecutivas de transaminases (>3 X LSN) foi de 0,7% para ezetimiba + sinvastatina e 0,6% para placebo (veja o item 9. Reações adversas).

Recomenda-se que sejam realizadas provas funcionais hepáticas antes do início do tratamento com ezetimiba + sinvastatina e a seguir, se for clinicamente indicado. Os pacientes titulados para a dose de 10/80mg devem

fazer um exame adicional antes da titulação, 3 meses após a titulação para a dose de 10/80mg e periodicamente depois disso (ex.: semestralmente), durante o primeiro ano do tratamento. Deve ser dada atenção especial aos pacientes que apresentaram aumento dos níveis de transaminases; nesses pacientes, os exames devem ser repetidos imediatamente e realizados mais frequentemente a seguir. Se os níveis de transaminases mostrarem evidências de progressão, particularmente se aumentarem para 3 vezes o limite superior da normalidade e forem persistentes, o medicamento deve ser descontinuado. Note que a ALT pode ser proveniente do músculo, portanto, a elevação da ALT concomitante com CK pode indicar miopatia (veja o item 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise).

A ezetimiba + sinvastatina (10/80) não está mais disponível comercialmente.

Houve raros relatos pós-comercialização de insuficiência hepática fatal e não fatal em pacientes que tomam estatinas, incluindo sinvastatina. Se ocorrer lesão hepática grave com sintomas clínicos e / ou hiperbilirrubinemia ou icterícia durante o tratamento com ezetimiba + sinvastatina, interrompa imediatamente o tratamento. Se uma etiologia alternativa não for identificada, não reinicie o tratamento com ezetimiba + sinvastatina.

A ezetimiba + sinvastatina deve ser usado com cautela em pacientes que consomem quantidades consideráveis de álcool e/ou com histórico de doença hepática. Hepatopatias ativas ou elevações inexplicadas e persistentes das transaminases são contra-indicações para o uso de ezetimiba + sinvastatina.

Insuficiência hepática

Como não se conhecem os efeitos da exposição aumentada à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, ezetimiba + sinvastatina não é recomendado para esses pacientes (veja o item 3. Características farmacológicas, Características em pacientes [Populações especiais]).

Gravidez e lactação: categoria de risco X.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

A aterosclerose é um processo crônico e, geralmente, a descontinuação dos medicamentos hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pequeno impacto no risco a longo prazo associado à hipercolesterolemia primária. A ezetimiba + sinvastatina é contra-indicado durante a gravidez (veja o item 3. Características farmacológicas, Desenvolvimento).

sinvastatina

A segurança da sinvastatina em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não foram conduzidos estudos clínicos controlados com sinvastatina envolvendo mulheres grávidas. Foram raros os relatos de anomalias congênitas após exposição intrauterina a inibidores da HMG-CoA redutase. Entretanto, em uma análise de aproximadamente 200 gestações acompanhadas prospectivamente, em que houve exposição no primeiro trimestre à sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estreitamente relacionado, a incidência de anomalias congênitas foi comparável à observada na população geral. Esse número de gestações foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento > 2,5 vezes de anomalias congênitas em relação à incidência de base.

Embora não haja evidências de que a incidência de anomalias congênitas na prole de pacientes que tomaram sinvastatina ou outro inibidor da HMG-CoA redutase estreitamente relacionado seja diferente da observada na população geral, o tratamento da mãe com sinvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, que é um precursor da biossíntese do colesterol. Por isso ezetimiba + sinvastatina não deve ser usado por mulheres grávidas, que estão tentando engravidar ou com suspeita de gravidez. O tratamento com ezetimiba + sinvastatina deve ser suspenso durante toda a gravidez ou até que seja confirmado que a paciente não está grávida (veja o item 4. Contra-indicações).

ezetimiba

Não há dados clínicos disponíveis sobre a exposição à ezetimiba durante a gestação.

Quando ezetimiba foi administrada com sinvastatina, não foram observados efeitos teratogênicos em estudos de desenvolvimento embrionário em ratos prenhes. Em coelhas prenhes, a incidência de malformações esqueléticas observada foi baixa (veja o item 3. Características farmacológicas, Desenvolvimento).

Estudos em ratos mostraram que a ezetimiba é excretada no leite. Não se sabe se os componentes ativos de ezetimiba + sinvastatina são excretados no leite materno humano, portanto mulheres que estão amamentando não devem tomar ezetimiba + sinvastatina.

Uso pediátrico

O perfil de segurança e a eficácia de ezetimiba + sinvastatina em pacientes de 10 a 17 anos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram avaliados em um estudo clínico controlado com adolescentes de ambos os sexos; as meninas participantes haviam menstruado pela primeira vez há pelo menos um ano. Os pacientes adolescentes tratados com ezetimiba + sinvastatina apresentaram perfil de eventos adversos semelhante ao de pacientes adultos tratados com ezetimiba + sinvastatina. Doses maiores que 10/40mg/dia não foram estudadas nessa população. Nesse estudo, não houve efeito detectável sobre o crescimento ou sobre a maturação sexual entre os adolescentes de ambos os sexos ou qualquer efeito sobre a duração do ciclo menstrual entre as meninas [veja os itens 8. Posologia e modo de usar; 9. Reações adversas e 2. Resultados de eficácia, Estudos Clínicos em Pacientes Pediátricos (10 a 17 anos)] ezetimiba + sinvastatina não foi estudado em pacientes com menos de 10 anos ou em meninas na pré-menarca.

Uso em idosos

Como a idade avançada (≥ 65 anos) é um fator predisponente para miopatia, ezetimiba + sinvastatina deve ser prescrito com cautela a idosos. Em um estudo clínico com pacientes tratados com sinvastatina 80mg/dia, pacientes ≥ 65 anos apresentaram um risco aumentado de miopatia em comparação com pacientes < 65 anos.

Dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Contudo, certas reações adversas que foram relatadas com ezetimiba + sinvastatina podem afetar a capacidade de alguns pacientes para dirigir ou operar máquinas. As respostas individuais a ezetimiba + sinvastatina podem variar (veja o item **9. Reações adversas**).

Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi observada interação farmacocinética clinicamente significativa quando ezetimiba e sinvastatina foram administradas concomitantemente.

A ezetimiba + sinvastatina é bioequivalente à ezetimiba e à sinvastatina administradas concomitantemente. Múltiplos mecanismos podem contribuir para potenciais interações com os inibidores da HMG-CoA redutase. Fármacos ou fitoterápicos que inibem certas vias enzimáticas (ex.: CYP3A4) e/ou transportadoras (ex.: OATP1B) que podem aumentar as concentrações plasmáticas de sinvastatina e sinvastatina ácida e podem induzir a um risco aumentado de miopatia/rabdomiólise.

Consulte as informações prescritas para todos os fármacos utilizados concomitantemente para obter mais informações sobre suas potenciais interações com sinvastatina e/ou potenciais alterações enzimáticas ou de transportadores e possíveis ajustes da dose e dos regimes.

Medicamentos contraindicados

O uso concomitante dos seguintes medicamentos é contraindicado:

Inibidores potentes do CYP3A4

Em estudos pré-clínicos, demonstrou-se que a ezetimiba não induz as enzimas do citocromo P450 metabolizadoras de medicamento. Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre a ezetimiba e os medicamentos sabidamente metabolizados pelas isoenzimas 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4 do citocromo P450 ou pela N-acetiltransferase. A sinvastatina é metabolizada pelo CYP3A4, mas não apresenta atividade inibitória do CYP3A4, portanto não se espera que afete as concentrações plasmáticas de outros fármacos metabolizados pelo CYP3A4. Os seguintes inibidores potentes do CYP3A4 aumentam o risco de miopatia por reduzirem a eliminação da sinvastatina, um dos componentes de ezetimiba + sinvastatina. O uso concomitante de medicamentos conhecidos por apresentarem um potente efeito inibitório sobre o CYP3A4 (ex.: itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona, medicamentos contendo cobicistate) é contraindicado (veja os itens 4. Contraindicações; 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise)).

Genfibrozila: em um estudo farmacocinético, a administração concomitante de genfibrozila aumentou as concentrações totais de ezetimiba em aproximadamente 1,7 vez. Esse aumento não é considerado

cl clinicamente significativo. Nenhum dado clínico está disponível (veja os itens 4. Contraindicações e 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise).

Ciclosporina: em um estudo de oito pacientes pós-transplante renal com depuração de creatinina > 50 mL/min com uma dose estável de ciclosporina, uma dose única de 10mg de ezetimiba resultou em um aumento de 3,4 vezes (variação de 2,3 a 7,9 vezes) da AUC média para ezetimiba total em comparação com uma população de controle saudável de outro estudo (n=17). Em um estudo diferente, um paciente de transplante com insuficiência renal grave (depuração de creatinina de 13,2mL/min/1,73m²) que estava recebendo múltiplos medicamentos, incluindo ciclosporina, apresentou uma exposição 12 vezes maior à ezetimiba total em comparação com os controles concorrentes. Em um estudo cruzado de dois períodos conduzido em doze indivíduos saudáveis, a administração diária de 20mg de ezetimiba por 8 dias com uma dose única de 100mg de ciclosporina no dia 7 resultou em aumento médio de 15% na AUC da ciclosporina (intervalo de 10% de redução a 51% de aumento) em comparação com uma dose única de 100mg de ciclosporina isoladamente (veja os itens 4. Contraindicações e 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise).

Outras interações medicamentosas

Fenofibrato: em um estudo clínico, no qual ezetimiba + sinvastatina 10/20mg/dia e fenofibrato 160mg/dia foram coadministrados a 183 pacientes por até 12 semanas, não houve nenhum relato de miopatia e nenhum paciente apresentou eventos relacionados à vesícula biliar (veja o item 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise). Em um estudo farmacocinético, a administração concomitante de fenofibrato aumentou as concentrações totais de ezetimiba em aproximadamente 1,5 vez, um aumento não considerado clinicamente significativo. A segurança e eficácia de ezetimiba coadministrada com fenofibrato foram avaliadas em um estudo clínico (veja o item 9. Reações adversas).

Outros fibratos: a segurança e a eficácia de ezetimiba + sinvastatina administrado com fibratos, com exceção do fenofibrato, não foram estudadas. Os fibratos podem aumentar a excreção do colesterol na bile, levando à colelitíase.

A coadministração da ezetimiba com outros fibratos não foi estudada. Em um estudo pré-clínico em cães, a ezetimiba aumentou o colesterol na bile da vesícula biliar. Embora a relevância desse achado pré-clínico seja desconhecida para humanos, a coadministração de ezetimiba + sinvastatina com fibratos, com exceção do fenofibrato, não é recomendada até que o uso em pacientes seja estudado.

Ácido fusídico: o risco de miopatia/rabdomiólise pode ser aumentado pela administração concomitante com ácido fusídico (veja o item 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise).

Amiodarona: o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de amiodarona com ezetimiba + sinvastatina (veja os itens 8. Posologia e modo de usar e 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise).

Colestiramina: a administração concomitante de colestiramina diminuiu a AUC média da ezetimiba total (ezetimiba + glicuronídeo de ezetimiba) em aproximadamente 55%. O incremento da redução de colesterol LDL causado pela adição de ezetimiba + sinvastatina à colestiramina pode ser diminuído por essa interação.

Bloqueadores dos canais de cálcio: o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de verapamil, diltiazem ou anlodipino (veja os itens 8. Posologia e modo de usar e 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise).

Lomitapida: o risco de miopatia/rabdomiólise pode ser aumentado pela administração concomitante com lomitapida (veja os itens 8. Posologia e modo de usar e 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise).

Inibidores moderados do CYP3A4: pacientes que tomam outros medicamentos conhecidos por apresentarem efeito inibitório moderado sobre o CYP3A4 concomitantemente com ezetimiba + sinvastatina, particularmente doses maiores de ezetimiba + sinvastatina, podem apresentar maior risco de miopatia (veja o item 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise).

Inibidores da proteína transportadora OATP1B1: a sinvastatina ácida é um substrato da proteína transportadora OATP1B1. A administração concomitante de medicamentos inibidores da proteína transportadora OATP1B1 pode levar ao aumento da concentração plasmática de sinvastatina ácida e ao aumento do risco de miopatia. (veja os itens 4. Contraindicações, 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise).

Inibidores da proteína resistente ao câncer de mama (BCPR): a sinvastatina é um substrato do transportador de efluxo da BCPR. A administração concomitante de medicamentos inibidores da BCPR (ex.:

elbasvir e grazoprevir) pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas da sinvastatina e a um risco aumentado de miopatia. Quando a sinvastatina e um inibidor da BCPR forem coadministrados, um ajuste da dose de sinvastatina poderá ser necessário (veja os itens 8. Posologia e modo de usar; 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise e 3. Características farmacológicas, Farmacocinética).

Ácido nicotínico (niacina): em um estudo que envolveu 15 adultos sadios, a administração concomitante de ezetimiba + sinvastatina (10/20mg/dia durante 7 dias) causou aumento discreto nas AUCs médias de ácido nicotínico (22%) e do ácido nicotínico (19%) administrados como comprimidos de ácido nicotínico de liberação prolongada (1.000mg durante 2 dias e 2.000mg durante 5 dias após jejum pobre em gorduras). No mesmo estudo, a administração concomitante de ácido nicotínico aumentou discretamente as AUCs médias da ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), sinvastatina (20%) e sinvastatina ácida (35%). Casos de miopatia/rabdomiólise foram observados com a coadministração de sinvastatina e doses modificadoras de lípidos (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico (veja o item 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise).

Colchicina: houve relatos de miopatia e rabdomiólise com a administração concomitante de colchicina e ezetimiba + sinvastatina em pacientes com insuficiência renal. Aconselha-se o monitoramento de pacientes que tomam esta combinação.

Daptomicina: o risco de miopatia e/ou rabdomiólise pode aumentar com a administração concomitante de inibidores da HMG-CoA redutase e daptomicina (veja o item 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise).

Outras interações

O suco de grapefruit (toranja) contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e podem aumentar os níveis plasmáticos dos fármacos metabolizados por esse sistema enzimático. O efeito do consumo típico (um copo de 250mL diariamente) é mínimo (aumento de 13% nos níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase, conforme medido pela área sob a curva de concentração-tempo) e sem importância clínica. No entanto, devido a quantidades maiores aumentarem significativamente os níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase, o suco de grapefruit (toranja) deve ser evitado durante o tratamento com ezetimiba + sinvastatina (veja o item 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise).

Anticoagulantes (derivados cumarínicos): em dois estudos clínicos, um que envolveu voluntários e outro, pacientes hipercolesterolêmicos, a sinvastatina, na dose de 20-40mg/dia, potencializou discretamente o efeito dos anticoagulantes cumarínicos. O tempo de protrombina, expresso como INR (International Normalized Ratio), aumentou em relação aos valores do período basal de 1,7 para 1,8 e de 2,6 para 3,4 nos estudos com voluntários e pacientes, respectivamente. O tempo de protrombina dos pacientes que estavam recebendo anticoagulantes cumarínicos deve ser mensurado antes de se iniciar o tratamento com ezetimiba + sinvastatina e sempre que necessário, durante a fase inicial do tratamento, para assegurar que não está ocorrendo alteração significativa. Uma vez estabilizado, o tempo de protrombina poderá ser monitorizado com a periodicidade usualmente recomendada para pacientes em tratamento com anticoagulantes cumarínicos. O mesmo procedimento deve ser repetido em caso de modificação da dose ou descontinuação de ezetimiba + sinvastatina. A terapia com a sinvastatina não foi associada a sangramento ou a alterações do tempo de protrombina em pacientes que não estavam recebendo anticoagulantes.

A administração concomitante de ezetimiba (10mg uma vez ao dia) não exerceu efeito significativo na biodisponibilidade da varfarina e no tempo de protrombina em um estudo que envolveu 12 indivíduos sadios do sexo masculino. Após a comercialização, foi relatado aumento do INR (International Normalized Ratio) em pacientes para os quais se associou a ezetimiba à varfarina ou à fluindiona. A maioria desses pacientes também estava tomando outros medicamentos (veja o item 5. Advertências e precauções).

O efeito de ezetimiba + sinvastatina sobre o tempo de protrombina não foi estudado.

Antiácidos: a administração concomitante de antiácidos diminuiu a taxa de absorção da ezetimiba, mas não teve efeito sobre sua biodisponibilidade. Essa diminuição da taxa de absorção não é considerada clinicamente significativa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A ezetimiba + sinvastatina apresenta-se como comprimido oblongo, coloração branca a quase branca, sem sulco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O paciente deve iniciar uma dieta-padrão para redução de colesterol antes de receber ezetimiba + sinvastatina e deve mantê-la durante o tratamento com ezetimiba + sinvastatina. A posologia deve ser individualizada de acordo com o nível basal de colesterol LDL, a meta de tratamento recomendada e a resposta do paciente. A ezetimiba + sinvastatina deve ser tomado em dose única diária à noite, com ou sem alimentos.

Em pacientes com hiperlipidemia ou hiperlipidemia mista, a variação posológica é de 10/10mg/dia até 10/80 mg/dia de ezetimiba/sinvastatina. A dose inicial usual recomendada é de 10/20mg/dia. Pode-se considerar iniciar a terapia com 10/10mg/dia para pacientes que requeiram redução menos agressiva do colesterol LDL. Os pacientes que necessitam de reduções maiores (acima de 55%) podem iniciar o tratamento com 10/40 mg/dia. Duas semanas ou mais após o início da terapia ou da titulação da dose de ezetimiba + sinvastatina, os níveis lipídicos podem ser dosados e a posologia pode ser ajustada, se necessário.

Devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, particularmente durante o primeiro ano de tratamento, o uso da dose 10/80mg de ezetimiba/sinvastatina deve ser restrito a pacientes que estão tomando ezetimiba/sinvastatina 10/80mg de forma contínua (por 12 meses ou mais), sem evidências de toxicidade muscular (veja o item 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise).

Pacientes que estão atualmente tolerando a dose 10/80mg de ezetimiba/sinvastatina e que precisam iniciar um medicamento de interação que é contraindicado ou está associado com uma dose limite de sinvastatina devem ser mudados para uma estatina alternativa ou regime baseado em estatina com menor potencial de interação medicamentosa.

Devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, associado com a dose de 10/80mg de ezetimiba/sinvastatina, pacientes incapazes de alcançar as suas metas de colesterol LDL, utilizando a dose 10/40mg de ezetimiba + sinvastatina não devem ser titulados para a dose 10/80mg, mas devem ser colocados em tratamento (s) alternativo (s) para redução de colesterol LDL, que proporcione redução mais intensiva do colesterol LDL.

A ezetimiba + sinvastatina (10/80) não está mais disponível comercialmente.

Pacientes com Doença Cardíaca Coronária

No estudo de redução de risco de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), a dose inicial para esses pacientes foi de 10/40mg uma vez ao dia, à noite.

Pacientes com insuficiência renal/doença renal crônica

Em pacientes com insuficiência renal leve (GFR estimada ≥ 60 mL/min/1,73m²) não é necessário nenhum ajuste de dose. Em pacientes com doença renal crônica e taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min/1,73 m², a dose de ezetimiba + sinvastatina é de 10/20mg uma vez ao dia à noite. Nesses pacientes não foi estudado o uso de doses mais altas deve ser cuidadosamente monitorado (veja os itens 3. Características farmacológicas, Características em pacientes [populações especiais] e 2. Resultados de eficácia).

Administração concomitante com fenofibrato

A posologia de ezetimiba + sinvastatina quando administrado concomitantemente com fenofibrato é de 10/10 mg/dia ou 10/20mg/dia (veja o item 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise).

Pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica

A posologia recomendada para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 10/40mg/dia de ezetimiba + sinvastatina à noite (veja acima). Para esses pacientes, ezetimiba + sinvastatina deve ser usado como adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (ex.: aférese de LDL) ou quando esses tratamentos não estiverem disponíveis.

Entre pacientes que recebam lomitapida concomitantemente com ezetimiba + sinvastatina, a dose diária de ezetimiba + sinvastatina não deve exceder 10/40mg (veja os itens 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise e 6. Interações medicamentosas).

Idosos: não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (veja o item 3. Características farmacológicas, Características em pacientes [populações especiais]).

Uso em pacientes pediátricos (10 a 17 anos).

A dose inicial usual recomendada é de 10/10mg, à noite. A variação posológica recomendada é 10/10 até o máximo de 10/40mg/dia. As doses devem ser individualizadas, de acordo com a meta de tratamento recomendada [veja o item 2. Resultados de eficácia, Estudos clínicos em pacientes pediátricos (10 a 17 anos)]. Crianças < 10 anos: o tratamento com ezetimiba + sinvastatina não é recomendado.

Uso em insuficiência hepática

Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5 a 6). O tratamento com ezetimiba + sinvastatina não é recomendado para pacientes com disfunção hepática

moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9) ou grave (escore de Child-Pugh > 9) (veja os itens 5. Advertências e precauções e 3. Características farmacológicas, Características em pacientes [Populações Especiais]).

Administração concomitante com outros medicamentos

A ezetimiba + sinvastatina deve ser administrado ≥ 2 horas antes ou ≥ 4 horas após a administração de um sequestrante de ácidos biliares.

A dose de ezetimiba + sinvastatina não deve exceder 10/20 mg/dia para pacientes que estiverem tomando amiodarona, verapamil, diltiazem ou produtos que contenham elbasvir ou grazoprevir concomitantemente (veja os itens 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise e 6. Interações medicamentosas).

Em pacientes tomando anlodipino e ezetimiba + sinvastatina concomitantemente, a dose de ezetimiba + sinvastatina não deve exceder 10/40mg/dia (veja os itens 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise e 6. Interações medicamentosas).

O perfil de segurança e a eficácia de ezetimiba + sinvastatina administrado com fibratos, exceto o fenofibrato, não foram estudados. Portanto a combinação de ezetimiba + sinvastatina e fibratos, com exceção do fenofibrato, deve ser evitada (veja os itens 4. Contraindicações; 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise e 6. Interações medicamentosas).

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de ezetimiba + sinvastatina (ou da administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a ezetimiba + sinvastatina) foi avaliada em aproximadamente 12.000 pacientes em estudos clínicos. A ezetimiba + sinvastatina foi geralmente bem tolerado.

As seguintes experiências adversas comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou incomuns ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) relacionadas ao medicamento foram relatadas por pacientes que tomaram ezetimiba + sinvastatina (n= 2.404) e apresentaram incidência maior que a do placebo (n=1.340):

Investigações:

Comum: aumento de ALT e/ou AST; aumento de CK sanguínea.

Incomum: aumento de bilirrubina sanguínea; aumento de ácido úrico sanguíneo; aumento de gama-glutamilttransferase; aumento da INR (International Normalized Ratio); presença de proteína na urina; redução de peso.

Distúrbios do sistema nervoso:

Incomum: tontura; cefaleia.

Distúrbios gastrintestinais:

Incomum: dor abdominal; desconforto abdominal; dor abdominal superior; dispepsia; flatulência; náusea; vômitos.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:

Incomum: prurido; erupção cutânea.

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo:

Incomum: artralgia; espasmos musculares; fraqueza muscular; desconforto músculo-esquelético; dor de pescoço; dor nas extremidades.

Distúrbios gerais e condições no local de aplicação:

Incomum: astenia; fadiga; mal-estar; edema periférico.

Distúrbios psiquiátricos:

Incomum: distúrbio de sono.

Os seguintes eventos adversos comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou incomuns ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) relacionados ao medicamento foram relatados em pacientes recebendo ezetimiba + sinvastatina (n=9.595) e em uma incidência maior que a de estatinas administradas isoladamente (n=8.883):

Investigações:

Comum: aumento de ALT e/ou AST.

Incomum: aumento de bilirrubina sanguínea; aumento de CK sanguínea; aumento de gama-glutamilttransferase.

Distúrbios do sistema nervoso:

Incomum: cefaleia; parestesia.

Distúrbios gastrintestinais:

Incomum: distensão abdominal; diarreia; boca seca; dispepsia; flatulência; doença de refluxo gastroesofágico; vômitos.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:

Incomum: prurido; erupção cutânea; urticária.

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo:

Comum: mialgia.

Incomum: artralgia; lombalgia; espasmos musculares; fraqueza muscular; dor músculo-esquelética; dor nas extremidades.

Distúrbios gerais e condições no local de aplicação:

Incomum: astenia; dor torácica; fadiga; edema periférico.

Distúrbios psiquiátricos:

Incomum: insônia.

A ezetimiba + sinvastatina administrado concomitantemente com Fenofibrato

Em um estudo clínico controlado, o perfil de reações adversas relatadas para a administração concomitante de ezetimiba + sinvastatina com fenofibrato foi compatível com as relatadas para ezetimiba + sinvastatina e/ou fenofibrato apenas.

Pacientes pediátricos (10 a 17 anos)

Em um estudo envolvendo pacientes adolescentes (10 a 17 anos) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (n = 248), o perfil de segurança e tolerabilidade do grupo que recebeu ezetimiba + sinvastatina foi semelhante ao de pacientes adultos que receberam ezetimiba + sinvastatina [veja os itens 5. Advertências e precauções, Uso pediátrico e 2. Resultados de eficácia, Estudos clínicos em pacientes pediátricos (10 a 17 anos)].

Pacientes com Doença Cardíaca Coronária

No estudo IMPROVE-IT (veja o item 2. Resultados de eficácia), que envolveu 18.144 pacientes tratados com ezetimiba + sinvastatina 10/40mg (n = 9.067; dos quais 6% aumentaram a dose para ezetimiba + sinvastatina 10/80mg) ou sinvastatina 40mg (n = 9.077; dos quais 27% aumentaram a dose para sinvastatina 80mg), os perfis de segurança foram semelhantes durante o período de acompanhamento mediano de 6 anos. A taxa de descontinuação devido a experiências adversas foi de 10,6% para pacientes tratados com ezetimiba + sinvastatina e 10,1% para pacientes tratados com sinvastatina. A incidência de miopatia foi de 0,2% para ezetimiba + sinvastatina e 0,1% para sinvastatina, sendo que definiu-se miopatia como uma fraqueza muscular inexplicada ou dor com uma creatinina quinase sérica ≥ 10 vezes o limite superior do normal ou duas observações consecutivas de creatinina quinase ≥ 5 e < 10 vezes o limite superior do normal. A incidência de rabdomiólise foi de 0,1% para ezetimiba + sinvastatina e 0,2% para sinvastatina, sendo que rabdomiólise foi definida como fraqueza muscular inexplicada ou dor com uma creatinina quinase sérica ≥ 10 vezes o limite superior do normal com evidência de lesão renal, ≥ 5 vezes o limite superior do normal e < 10 vezes o limite superior do normal em duas ocasiões consecutivas com evidência de lesão renal, ou creatinina quinase ≥ 10.000 UI/L sem evidência de lesão renal. A incidência de elevações consecutivas de transaminases (≥ 3 vezes o limite superior do normal) foi de 2,5% para ezetimiba + sinvastatina e 2,3% para sinvastatina (veja o item 5. Advertências e precauções). Efeitos adversos relacionados à vesícula biliar foram relatados em 3,1% versus 3,5% dos pacientes alocados para ezetimiba + sinvastatina e sinvastatina, respectivamente. A incidência de hospitalizações por colecistectomia foi de 1,5% em ambos os grupos de tratamento. Câncer, definido como qualquer nova malignidade, foi diagnosticado durante o estudo em 9,4% versus 9,5%, respectivamente.

Pacientes com doença renal crônica

No Estudo de Proteção Cardíaca e Renal (SHARP) [veja o item 2. Resultados de eficácia, prevenção de eventos vasculares maiores na Doença Renal Crônica (DRC)], envolvendo mais de 9.000 pacientes tratados com ezetimiba + sinvastatina 10/20mg/dia (n=4.650) ou placebo (n=4.620), os perfis de segurança foram comparáveis durante um período de acompanhamento mediano de 4,9 anos. Nesse estudo, foram registrados apenas os eventos adversos sérios e as descontinuações devido a qualquer evento adverso. As taxas de descontinuação devido a eventos adversos foram comparáveis (10,4% em pacientes tratados com ezetimiba + sinvastatina, 9,8% em pacientes tratados com placebo). A incidência de miopatia/rabdomiólise foi de 0,2% em pacientes tratados com ezetimiba + sinvastatina e 0,1% em pacientes tratados com placebo (veja o item 5. Advertências e precauções). Elevações consecutivas de transaminases ($> 3X$ LSN) ocorreram em 0,7% dos pacientes tratados com ezetimiba + sinvastatina em comparação com 0,6% dos pacientes tratados com placebo. Nesse estudo, não houve nenhum aumento estatisticamente significativo na incidência de eventos adversos pré-especificados, incluindo câncer (9,4% para ezetimiba + sinvastatina, 9,5% para placebo), hepatite, colecistectomia ou complicações de cálculos biliares ou pancreatite.

Experiência pós-comercialização:

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas no uso pós-comercialização com ezetimiba + sinvastatina ou durante os estudos clínicos ou uso pós-comercialização de um dos componentes individuais. Os eventos adversos relatados com ezetimiba + sinvastatina são consistentes com aqueles previamente relatados com ezetimiba e/ou sinvastatina.

Investigações: teste anormal de função hepática.

Distúrbios do sangue e sistema linfático: trombocitopenia; anemia.

Distúrbios do sistema nervoso: neuropatia periférica; miastenia gravis (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miastenia Gravis/Miastenia Ocular).

Distúrbios oculares: miastenia ocular (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miastenia Gravis/Miastenia Ocular).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: tosse; doença pulmonar intersticial.

Distúrbios gastrintestinais: constipação; pancreatite; gastrite.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: alopecia; reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, anafilaxia, angioedema; eritema multiforme.

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo: câibras musculares; miopatia/rabdomiólise (veja o item 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise).

Houve relatos muito raros de miopatia necrotizante imunomediada (MNIM), uma miopatia autoimune, associada ao uso de estatina. A MNIM é caracterizada por: fraqueza muscular proximal e creatina quinase sérica elevada, que persistem mesmo com a descontinuação do tratamento com estatina; biópsia muscular mostrando miopatia necrotizante sem inflamação significativa; melhora com agentes imunossupressores (veja o item 5. Advertências e precauções, Miopatia/rabdomiólise).

Distúrbios metabólicos e nutricionais: diminuição do apetite.

Distúrbios vasculares: fogacho; hipertensão.

Distúrbios gerais e condições no local de aplicação: dor.

Distúrbios hepatobiliares: hepatite/icterícia; insuficiência hepática fatal e não fatal; colelitíase; colecistite.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama: disfunção erétil.

Distúrbios psiquiátricos: depressão.

Raramente foi relatada uma aparente síndrome de hipersensibilidade, com algumas das seguintes características: angioedema, síndrome semelhante ao lúpus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, VHS aumentada, artrite e artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, rubor facial e do pescoço (*flushing*), dispneia e mal-estar.

Houve raros relatos pós-comercialização de disfunção cognitiva (por exemplo, perda de memória, esquecimento, amnésia, comprometimento da memória, confusão) associados com o uso de estatinas. Estes problemas cognitivos têm sido relatados para todas as estatinas. Os relatos geralmente não são graves e são reversíveis com a descontinuação da estatina, com tempos variáveis para o início dos sintomas (de 1 dia a anos) e resolução dos sintomas (mediana de 3 semanas).

Coadministração de ezetimiba com fenofibrato

Em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, 625 pacientes com hiperlipidemia mista, receberam a administração concomitante de ezetimiba e fenofibrato durante até 12 semanas e 576, durante até 1 ano. Esse estudo não foi delineado para comparar grupos de tratamento em relação a eventos infrequentes. As taxas de incidência (IC de 95%) de elevações clinicamente importantes das transaminases séricas ($> 3 \times \text{LSN}$, consecutivas) foram 4,5% (1,9; 8,8) para a monoterapia com fenofibrato e 2,7% (1,2; 5,4) para ezetimiba e fenofibrato administrados concomitantemente, ajustadas pelo tempo de exposição ao tratamento. As taxas de incidência correspondentes para colecistectomia foram 0,6% (0,0, 3,1) para a monoterapia com fenofibrato e 1,7% (0,6, 4,0) para ezetimiba e fenofibrato administrados concomitantemente (veja o item 5. Advertências e precauções). Não foram observadas elevações da CPK $> 10 \times \text{LSN}$, em nenhum grupo de tratamento nesse estudo.

Achados de exames laboratoriais

Em estudos clínicos controlados de administração concomitante, a incidência de elevações clinicamente importantes das transaminases séricas ($\text{ALT e/ou AST} \geq 3 \times \text{LSN}$, consecutivas) foi de 1,7% entre os pacientes que receberam ezetimiba + sinvastatina. Essas elevações, em geral, foram assintomáticas, não associadas à colestase e retornaram aos valores basais após a descontinuação da terapia ou com o tratamento contínuo (veja o item 5. Advertências e precauções).

Foram observadas elevações clinicamente importantes de CK ($\geq 10 \times \text{LSN}$) em 0,2% dos pacientes que receberam ezetimiba + sinvastatina.

Aumento dos níveis de HbA1c e glicemia de jejum têm sido relatados com estatinas, incluindo sinvastatina.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

ezetimiba + sinvastatina

Não pode ser recomendado nenhum tratamento específico para a superdosagem com ezetimiba + sinvastatina. No caso de superdosagem, devem ser empregadas medidas sintomáticas e de suporte. A administração concomitante de ezetimiba (1.000mg/kg) e sinvastatina (1.000mg/kg) foi bem tolerada em estudos de toxicidade oral, aguda, em camundongos e ratos. Não foram observados sinais clínicos de toxicidade nesses animais. A DL50 oral estimada para as duas espécies foi ezetimiba $\geq 1.000\text{mg/kg}$ /sinvastatina $\geq 1.000\text{mg/kg}$.

ezetimiba

Em estudos clínicos, a administração de 50mg/dia de ezetimiba a 15 indivíduos sadios durante até 14 dias, de 40mg/dia a 18 pacientes com hipercolesterolemia primária durante até 56 dias e de 40mg/dia a 27 pacientes com sitosterolemia homozigótica por 26 semanas foi geralmente bem tolerada.

Foram relatados poucos casos de superdosagem; a maioria não foi associada a eventos adversos. Os eventos adversos relatados não foram graves.

sinvastatina

Foram relatados poucos casos de superdosagem; a dose máxima usada foi de 3,6g. Todos os pacientes recuperaram-se sem sequelas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.5584.0647

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Registrado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 3 - Quadra 2- C - Módulo 01- B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 1 - Quadra 2- A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/09/2023	1018459235	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/09/2023	1018459235	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/09/2023	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Comprimido
19/10/2023		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/10/2023		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/10/2023	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido