

**EZETROL<sup>TM</sup>**  
ezetimiba

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

10 mg



## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### EZETROL™ (ezetimiba), MSD

#### APRESENTAÇÕES

EZETROL™ é apresentado em caixas com 10 ou 30 comprimidos de 10 mg.

#### USO ORAL

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

**Ingrediente Ativo:** cada comprimido contém 10 mg de ezetimiba.

**Ingredientes Inativos:** croscarmellose sódica, lactose monohidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, povidona e laurilsulfato de sódio.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

**Hipercolesterolemia Primária:** EZETROL™, administrado em associação com um inibidor da enzima HMG-CoA redutase (estatina) ou isoladamente, é indicado como terapia adjuvante à dieta para a redução dos níveis elevados de colesterol total (C total), de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), da apolipoproteína B (apo B) e dos triglicérides (TG) e para aumentar o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar).

EZETROL™, administrado em combinação com o fenofibrato, é indicado como terapia adjuvante à dieta para redução de níveis elevados de colesterol total, LDL-C, Apo B, e não-HDL-C em pacientes com hiperlipidemia mista.

**Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo):** EZETROL™ administrado em associação com uma estatina é indicado para a redução dos níveis elevados de colesterol total e do LDL-C em pacientes com HFHo. Os pacientes também poderão receber tratamentos adjuvantes (por exemplo, aférese de LDL).

**Sitosterolemia Homozigótica (Fitosterolemia):** EZETROL™ é indicado para a redução dos níveis elevados de sitosterol e campesterol em pacientes com sitosterolemia familiar homozigótica.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Hipercolesterolemia Primária

**Monoterapia:** em dois estudos multicêntricos, duplos-cegos, controlados com placebo, com 12 semanas de duração e que envolveram 1.719 pacientes com hipercolesterolemia primária, EZETROL™ 10 mg reduziu de forma significativa os níveis de colesterol total, LDL-C, apo B e TG e aumentou os níveis de HDL-C em comparação com o placebo (Tabela 1). A redução do LDL-C foi uniforme em todas as idades, sexos, etnias e níveis basais de LDL-C. Além disso, EZETROL™ não exerceu efeito sobre a concentração plasmática das vitaminas lipossolúveis A, D e E ou sobre o tempo de protrombina e não comprometeu a produção de hormônios esteroides adrenocorticais.

**Tabela 1: Resposta Média de Pacientes com Hipercolesterolemia Primária (Alteração % Média em Relação ao Período Basal) a EZETROL™**

	Grupo de Tratamento	N	C total	LDL-C	Apo B	TG <sup>a</sup>	HDL-C
Estudo 1	Placebo	205	+1	+1	-1	-1	-1
	EZETROL™	622	-12	-18	-15	-7	+1
Estudo 2	Placebo	226	+1	+1	-1	+2	-2
	EZETROL™	666	-12	-18	-16	-9	+1
Dados combinados (Estudos 1 e 2)	Placebo	431	0	+1	-2	0	-2
	EZETROL™	1.288	-13	-18	-16	-8	+1

<sup>a</sup> Alteração % mediana em relação ao período basal

##### Coadministração com uma Estatina

**EZETROL™ Iniciado Concomitantemente com uma Estatina:** em quatro estudos multicêntricos, duplos-cegos, controlados com placebo, com 12 semanas de duração e que envolveram 1.187 pacientes com hipercolesterolemia, EZETROL™ 10 mg foi administrado isoladamente ou com várias doses de atorvastatina, sinvastatina, pravastatina ou lovastatina. Em geral, o efeito aumentado sobre a redução de LDL-C foi independente da dose ou estatina específica utilizada. Além disso, a redução do LDL-C com EZETROL™ coadministrado com a dose mais baixa testada (10 mg) de qualquer uma das estatinas foi semelhante ou maior que a redução do LDL-C observada com a dose mais alta testada da estatina correspondente administrada isoladamente (Tabela 2).

**Tabela 2: Alteração % Média em Relação ao Período Basal na Concentração Plasmática do LDL-C Calculado para EZETROL<sup>TM</sup> Administrado com Estatinas**

	Estudo Atorvastatina	Estudo Sinvastatina	Estudo Pravastatina	Estudo Lovastatina
Placebo	+4	-1	-1	0
EZETROL <sup>TM</sup>	-20	-19	-20	-19
Estatina 10 mg	-37	-27	-21	-20
EZETROL <sup>TM</sup> + estatina 10 mg	-53	-46	-34	-34
Estatina 20 mg	-42	-36	-23	-26
EZETROL <sup>TM</sup> + estatina 20 mg	-54	-46	-40	-41
Estatina 40 mg	-45	-38	-31	-30
EZETROL <sup>TM</sup> + estatina 40 mg	-56	-56	-42	-46
Estatina 80 mg	-54	-45	-	-
EZETROL <sup>TM</sup> + estatina 80 mg	-61	-58	-	-
Dados combinados: todas as doses de estatinas	-44	-36	-25	-25
Dados combinados: todas as doses de EZETROL <sup>TM</sup> + estatina	-56	-51	-39	-40

Em uma análise combinada de EZETROL<sup>TM</sup> + todas as doses de estatina, EZETROL<sup>TM</sup> exerceu efeito benéfico sobre o colesterol total, a apo B, os TG e o HDL-C (Tabela 3).

**Tabela 3: Análise Combinada da Alteração % Média em Relação ao Período Basal no Colesterol Total, Apo B, TG e HDL-C**

	C total	Apo B	TG <sup>a</sup>	HDL-C
EZETROL <sup>TM</sup> atorvastatina +	-41	-45	-33	+7
Atorvastatina isoladamente	-32	-36	-24	+4
EZETROL <sup>TM</sup> sinvastatina +	-37	-41	-29	+9
Sinvastatina isoladamente	-26	-30	-20	+7
EZETROL <sup>TM</sup> pravastatina +	-27	-30	-21	+8
Pravastatina isoladamente	-17	-20	-14	+7
EZETROL <sup>TM</sup> lovastatina +	-29	-33	-25	+9
Lovastatina isoladamente	-18	-21	-12	+4

<sup>a</sup> Alteração % mediana

**EZETROL<sup>TM</sup> Adicionado ao Tratamento Preexistente com Estatina:** em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, com 8 semanas de duração, 769 pacientes com hipercolesterolemia que já recebiam monoterapia com estatina e cujos níveis de LDL-C não atendiam às metas estabelecidas pelo *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (meta de LDL-C de 100 a 160 mg/dL, dependendo das características basais) foram distribuídos de modo randômico para receber EZETROL<sup>TM</sup> 10 mg ou placebo, além do tratamento já em andamento com estatina.

Entre os pacientes que recebiam estatina e cujos níveis basais de LDL-C não atendiam à meta (~82%), 72% e 19% dos pacientes distribuídos de modo randômico para EZETROL<sup>TM</sup> e placebo, respectivamente, atingiram a meta no final do estudo.

EZETROL<sup>TM</sup> adicionado ao tratamento preexistente com estatina reduziu significativamente os níveis de colesterol total, LDL-C, apo B e TG e aumentou o nível de HDL-C em comparação com o placebo (Tabela 4). A redução de LDL-C foi uniforme entre todas as estatinas.

**Tabela 4: Resposta Média de Pacientes com Hipercolesterolemia (Alteração % Média em Relação ao Período Basal) à Adição de EZETROL<sup>TM</sup> ao Tratamento Preexistente com Estatina<sup>a</sup>**

Tratamento (Dose Diária)	N	Col. total	LDL-C	Apo B	TG <sup>b</sup>	HDL-C
Estatina em andamento + placebo	390	-2	-4 (-6 mg/dL <sup>c</sup> )	-3	-3	+1
Estatina em andamento +EZETROL <sup>TM</sup>	379	-17	-25 (-36 mg/dL <sup>c</sup> )	-19	-14	+3

<sup>a</sup> Porcentagens de pacientes que recebiam cada estatina: 40% atorvastatina, 31% sinvastatina, 29% outras (pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, lovastatina)

<sup>b</sup> Alteração % mediana em relação ao período basal



<sup>c</sup> Alteração do LDL-C a partir do período basal (138 mg/dL e 139 mg/dL para estatina + EZETROL<sup>TM</sup> e estatina + placebo, respectivamente)

EZETROL<sup>TM</sup> ou placebo adicionado ao tratamento com estatina reduziram a proteína C reativa em 10% ou 0% em relação ao período basal, respectivamente (valores medianos).

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, com 14 semanas de duração, 621 pacientes com hipercolesterolemia que recebiam 10 mg/dia de atorvastatina e cujos níveis de LDL-C estavam acima de 130 mg/dL foram distribuídos de modo randômico para receber 20 mg de atorvastatina ou 10 mg de EZETROL<sup>TM</sup> adicionado ao tratamento com atorvastatina 10 mg. A dose de atorvastatina poderia ser titulada até 80 mg no grupo da atorvastatina e até 40 mg no grupo da coadministração de EZETROL<sup>TM</sup> mais atorvastatina, com base nos pacientes que não atingiram a meta de LDL-C (<100 mg/dL). A média de LDL-C no período basal era de 187 mg/dL e aproximadamente 60% dos pacientes apresentavam hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe). Ao final do estudo, houve diferença significativa na obtenção da meta de LDL-C entre os pacientes que receberam a coadministração de EZETROL<sup>TM</sup> (22%) e os que receberam monoterapia com atorvastatina (7%). Na 4ª semana houve diferença significativa nas reduções de LDL-C entre os pacientes que receberam a coadministração (24%; EZETROL<sup>TM</sup> + atorvastatina 10 mg) e os que receberam monoterapia (9%; atorvastatina 20 mg). No subgrupo de pacientes com HFHe, foram obtidos resultados semelhantes em termos de obtenção da meta de LDL-C e de redução dos níveis de LDL-C.

Em um estudo delineado de forma semelhante que envolveu 100 pacientes com hipercolesterolemia que recebiam 20 mg de sinvastatina e cujos níveis de LDL-C não atendiam à meta, a adição de EZETROL<sup>TM</sup> 10 mg associada à titulação das doses da sinvastatina em comparação com a titulação da sinvastatina isoladamente resultou em vantagens semelhantes às observadas no estudo da atorvastatina descrito acima. Por exemplo, foram obtidas diferenças significativas em relação à obtenção da meta de LDL-C (27% para EZETROL<sup>TM</sup> + sinvastatina vs. 3% para sinvastatina isoladamente) e à redução de LDL-C (24% para EZETROL<sup>TM</sup> + sinvastatina vs. 11% para sinvastatina isoladamente).

**Coadministração com Fenofibratos:** em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego e controlado com placebo que incluiu pacientes com hiperlipidemia mista, 625 pacientes foram tratados por até 12 semanas e 576 por até 1 ano. Os pacientes foram distribuídos de forma randômica para receber placebo, EZETROL<sup>TM</sup> apenas, 160 mg de fenofibrato apenas ou EZETROL<sup>TM</sup> e 160 mg de fenofibrato.

EZETROL<sup>TM</sup> coadministrado com fenofibrato diminuiu significativamente os níveis de colesterol total, LDL-C, apo B e não-HDL-C em comparação com a administração de fenofibrato apenas. A redução percentual de TG e o aumento percentual de HDL-C para EZETROL<sup>TM</sup> coadministrado com fenofibrato foram comparáveis aos da administração de fenofibrato apenas (Tabela 5).

**Tabela 5: Resposta de Pacientes com Hiperlipidemia Mista (Alteração % Média<sup>a</sup> em relação ao Período Basal<sup>b</sup> Sem Tratamento em 12 semanas) a EZETROL<sup>TM</sup> e ao Fenofibrato Iniciados Concomitantemente**

Tratamento (Dose Diária)	N	C Total	LDL-C	Apo B	TG <sup>a</sup>	HDL-C	Não-HDL-C
Placebo	63	0	0	-1	-9	+3	0
EZETROL <sup>TM</sup>	185	-12	-13	-11	-11	+4	-15
Fenofibrato 160 mg	188	-11	-6	-15	-43	+19	-16
EZETROL <sup>TM</sup> + Fenofibrato 160 mg	+183	-22	-20	-26	-44	+19	-30

<sup>a</sup> Para triglicérides, alteração % mediana em relação ao período basal

<sup>b</sup> Período basal sem nenhum medicamento hipolipemiante

A melhora nos desfechos lipídicos após 1 ano de tratamento foram compatíveis com os dados de 12 semanas apresentados acima.

#### Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

Foi conduzido um estudo para avaliar a eficácia de EZETROL<sup>TM</sup> no tratamento da HFHo. Nesse estudo duplo-cego, randômico, de 12 semanas de duração, foram admitidos 50 pacientes com diagnóstico clínico e/ou genotípico de HFHo, submetidos ou não à aférese concomitante de LDL, que já recebiam atorvastatina ou sinvastatina (40 mg). Os pacientes foram distribuídos de modo randômico para um de três grupos de tratamento: atorvastatina ou sinvastatina (80 mg), EZETROL<sup>TM</sup> 10 mg administrado com atorvastatina ou sinvastatina (40 mg) ou EZETROL<sup>TM</sup> 10 mg administrado com atorvastatina ou sinvastatina (80 mg). Os resultados são apresentados na tabela 6. A coadministração de EZETROL<sup>TM</sup> e atorvastatina (40 mg ou 80 mg) ou sinvastatina (40 mg ou 80 mg) reduziu significativamente o LDL-C em comparação com a titulação da dose da sinvastatina ou da atorvastatina em monoterapia (de 40 mg para 80 mg).

**Tabela 6: Resposta Média de Pacientes com HFHo (Alteração % Média em Relação ao Período Basal) a EZETROL<sup>TM</sup>**

Tratamento (Dose Diária)	N	LDL-C
Atorvastatina (80 mg) ou sinvastatina (80 mg)	17	-7
EZETROL <sup>TM</sup> + atorvastatina (40 mg, 80 mg) ou sinvastatina (40 mg, 80 mg)	33	-21
Análise de subgrupo: EZETROL <sup>TM</sup> + atorvastatina (80 mg) ou sinvastatina (80 mg)	17	-27

#### Sitosterolemia Homozigótica (Fitosterolemia)

Foi conduzido um estudo para avaliar a eficácia de EZETROL<sup>TM</sup> no tratamento de sitosterolemia homozigótica. Neste estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, com 8 semanas de duração, 37 pacientes com sitosterolemia homozigótica foram distribuídos de modo randômico para EZETROL<sup>TM</sup> 10 mg (n= 30) ou placebo (n= 7). EZETROL<sup>TM</sup> reduziu de forma significativa os dois principais fitosteróis – o sitosterol e o campesterol – em 21% e 24% em relação ao período basal, respectivamente. Em contrapartida, os pacientes que receberam placebo apresentaram aumento do nível de sitosterol e de campesterol de 4% e 3% em relação ao período basal, respectivamente. Quanto aos pacientes que receberam EZETROL<sup>TM</sup>, a redução dos níveis de fitosteróis foi progressiva ao longo do estudo.

A redução dos níveis de sitosterol e de campesterol foi consistente entre os pacientes que receberam EZETROL<sup>TM</sup> concomitantemente com sequestrantes de ácidos biliares (n= 8) e os pacientes que não receberam esses agentes (n= 21).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Mecanismo de Ação:** EZETROL<sup>TM</sup> pertence a uma nova classe de compostos hipolipemiantes que inibem de forma seletiva a absorção intestinal de colesterol e de fitosteróis relacionados.

EZETROL<sup>TM</sup> é ativo e potente por via oral e apresenta mecanismo de ação exclusivo, que difere de outras classes de compostos redutores do colesterol (por exemplo, estatinas, sequestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados do ácido fibrílico e fitosteróis). A meta molecular da ezetimiba é o transportador de esterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsável pela captação intestinal de colesterol e de fitosteróis. A ezetimiba localiza-se na borda em escova dos enterócitos do intestino delgado, onde inibe a absorção do colesterol, promovendo redução do aporte de colesterol do intestino para o fígado. Isto leva à redução do estoque de colesterol hepático e ao aumento da depuração do colesterol sanguíneo. A ezetimiba não aumenta a excreção de ácido biliar (como os sequestrantes de ácidos biliares) e não inibe a síntese hepática de colesterol (como as estatinas).

Em um estudo clínico com duração de 2 semanas que envolveu 18 pacientes hipercolesterolêmicos, EZETROL<sup>TM</sup> inibiu a absorção intestinal de colesterol em 54% em comparação ao placebo; ao inibir a absorção do colesterol intestinal, a ezetimiba reduz o aporte de colesterol para o fígado. As estatinas reduzem a síntese hepática de colesterol. Juntos, esses mecanismos distintos promovem redução complementar do colesterol. Administrado com uma estatina, EZETROL<sup>TM</sup> reduz o colesterol total (C total), o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), a apolipoproteína B (apo B) e os triglicérides (TG) e aumenta o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia mais do que cada tratamento isoladamente. A administração de EZETROL<sup>TM</sup> com fenofibrato é eficaz na melhora dos níveis séricos de colesterol total, LDL-C, apo B, TG, HDL-C e não-HDL-C em pacientes com hiperlipidemia mista.

Estudos clínicos demonstram que níveis elevados de colesterol total, LDL-C e apo B – o principal constituinte proteico da LDL – promovem a aterosclerose humana. Além disso, níveis reduzidos de HDL-C estão associados ao desenvolvimento de aterosclerose. Estudos epidemiológicos estabeleceram que a morbidade e a mortalidade cardiovasculares variam diretamente conforme o nível de colesterol total e de LDL-C e inversamente conforme o nível de HDL-C. A exemplo da LDL, lipoproteínas ricas em TG e enriquecidas com colesterol, incluindo as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e as lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e remanescentes também podem causar aterosclerose.

Inúmeros estudos pré-clínicos foram realizados para determinar a seletividade da ezetimiba na inibição da absorção do colesterol. A ezetimiba inibiu a absorção do [<sup>14</sup>C]-colesterol sem exercer efeito sobre a absorção de TG, ácidos graxos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol ou vitaminas lipossolúveis A e D.

#### Farmacocinética

**Absorção:** após administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e extensivamente conjugada a um glicuronídeo fenólico farmacologicamente ativo (glicuronídeo da ezetimiba), cuja concentração plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) média ocorre em 1 a 2 horas; já para a ezetimiba, essa concentração é atingida em 4 a 12 horas. A biodisponibilidade absoluta da ezetimiba não pode ser determinada, já que o composto é praticamente insolúvel em meios aquosos próprios para injeção.

A administração concomitante de alimentos (com altos teores de gorduras ou sem gordura) não exerceu efeito sobre a biodisponibilidade oral da ezetimiba presente nos comprimidos de 10 mg de EZETROL<sup>TM</sup>. EZETROL<sup>TM</sup> pode ser administrado com ou sem alimentos.

**Distribuição:** a ezetimiba e o glicuronídeo da ezetimiba estão 99,7% e 88% a 92% ligados às proteínas plasmáticas de seres humanos, respectivamente.

**Metabolismo:** a ezetimiba é metabolizada principalmente no intestino delgado e no fígado, por meio da conjugação do glicuronídeo (uma reação de fase II) e da excreção biliar subsequente. Observou-se metabolismo oxidativo mínimo (uma reação de fase I) em todas as espécies avaliadas. A ezetimiba e o glicuronídeo da 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 da ezetimiba são eliminados lentamente do plasma, com evidência de recirculação entero-hepática significativa. A meia-vida da ezetimiba e do glicuronídeo da ezetimiba é de aproximadamente 22 horas.

**Eliminação:** após administração oral de [<sup>14</sup>C]-ezetimiba 20 mg a seres humanos, a ezetimiba total respondeu por cerca de 93% da radioatividade plasmática total. Aproximadamente 78% e 11% da carga radioativa administrada foi recuperada 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.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente desta medicação.

Quando EZETROL<sup>TM</sup> for administrado com uma estatina ou com fenofibrato, deve-se consultar a bula desse medicamento em particular.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Enzimas Hepáticas:** em estudos controlados para avaliar a coadministração de EZETROL<sup>TM</sup> e uma estatina, foram observadas elevações consecutivas das transaminases ( $\geq 3$  vezes o limite superior da normalidade [LSN]). Quando EZETROL<sup>TM</sup> for coadministrado com uma estatina, deverão ser realizados testes de função hepática no início do tratamento e de acordo com as recomendações para a estatina (veja REAÇÕES ADVERSAS).

**Musculoesquelético:** em estudos clínicos, não foi verificado excesso de miopatia ou rabdomiólise associados a EZETROL<sup>TM</sup> em comparação com o braço controle (placebo ou estatina isoladamente). Entretanto, miopatia e rabdomiólise são reações adversas conhecidas das estatinas e de outros fármacos redutores de lipídeos. Em estudos clínicos, a incidência de CPK  $> 10$  vezes o LSN foi de 0,2% para EZETROL<sup>TM</sup> versus 0,1% para o placebo, e de 0,1% para EZETROL<sup>TM</sup> coadministrado com uma estatina versus 0,4% para as estatinas isoladamente.

Na experiência pós-comercialização com EZETROL<sup>TM</sup>, foram relatados casos de miopatia e rabdomiólise, independentemente da causalidade. A maioria dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise recebiam uma estatina antes de iniciar o tratamento com EZETROL<sup>TM</sup>. No entanto, a rabdomiólise foi relatada muito raramente com a monoterapia com EZETROL<sup>TM</sup> ou com a adição de EZETROL<sup>TM</sup> a agentes conhecidamente associados a risco aumentado de rabdomiólise. Todos os pacientes que iniciam tratamento com EZETROL<sup>TM</sup> devem ser alertados sobre o risco de miopatia e instruídos a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. EZETROL<sup>TM</sup> e qualquer estatina que o paciente esteja tomando concomitantemente devem ser imediatamente descontinuados se houver suspeita de ou for comprovada a miopatia. A presença desses sintomas e um nível de creatina fosfoquinase (CPK)  $> 10$  vezes o LSN indica miopatia.

**Insuficiência Hepática:** uma vez que os efeitos da maior exposição à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave são desconhecidos, EZETROL<sup>TM</sup> não é recomendado para esses pacientes.

Após uma dose única de 10 mg de ezetimiba, a média da área sob a curva (AUC) para ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,7 vez em pacientes com insuficiência hepática leve (escore Child-Pugh de 5 ou 6), em comparação com indivíduos saudáveis. Em um estudo de doses múltiplas de 14 dias de duração (10 mg/dia) em pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9), a AUC média para ezetimiba total aumentou aproximadamente 4 vezes no 1º e no 14º dia em comparação com indivíduos saudáveis. Não é

necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve. Em razão dos efeitos desconhecidos da exposição aumentada à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (escore de Child-Pugh > 9), a ezetimiba não é recomendada para esses pacientes.

**Fibratos:** a coadministração da ezetimiba com fibratos - exceto o fenofibrato - não foi estudada. Portanto, a coadministração de EZETROL<sup>TM</sup> e fibratos (exceto o fenofibrato) não é recomendada (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

**Fenofibrato:** se houver suspeita de colelitíase em um paciente que recebe EZETROL<sup>TM</sup> e fenofibrato, são indicados estudos da vesícula biliar e um tratamento hipolipemiante alternativo deve ser considerado (veja REAÇÕES ADVERSAS e a bula do produto de fenofibrato).

**Ciclosporina:** deve-se ter cautela ao prescrever ezetimiba para pacientes que utilizam ciclosporina; a concentração de ciclosporina deve ser monitorada nesses pacientes (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

**Anticoagulantes:** se EZETROL<sup>TM</sup> for acrescentado ao tratamento com varfarina, outro anticoagulante cumarínico ou fluindiona, a Razão Normalizada Internacional (*International Normalized Ratio* - INR) deve ser adequadamente monitorada (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

**Gravidez e Lactação:** Categoria de Risco de Gravidez C. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Não há dados clínicos disponíveis sobre a exposição durante a gravidez. Estudos em animais sobre a administração isolada de ezetimiba não indicam efeitos nocivos, diretos ou indiretos, no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal, entretanto deve-se ter cautela ao prescrever o medicamento a gestantes.

Quando se administrou ezetimiba com lovastatina, sinvastatina, pravastatina ou atorvastatina, não foram observados efeitos teratogênicos em estudos de desenvolvimento embrionário/fetal conduzidos em ratas prenhas. Em coelhas prenhas, observou-se incidência baixa de malformações esqueléticas.

**Quando a ezetimiba for administrada com uma estatina, a bula dessa estatina em particular deverá ser consultada.**

Estudos conduzidos em ratas demonstraram que a ezetimiba é excretada no leite. Não se sabe se a ezetimiba é excretada no leite de seres humanos, portanto EZETROL<sup>TM</sup> não deverá ser administrado a nutrízes a não ser que o potencial benefício justifique o provável risco para o lactente.

**Crianças:** a absorção e o metabolismo da ezetimiba são semelhantes entre crianças, adolescentes (10 a 18 anos) e adultos. Com base na ezetimiba total, não existem diferenças farmacocinéticas entre adolescentes e adultos. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica < 10 anos de idade. A experiência clínica em pacientes pediátricos e adolescentes (idade entre 9 e 17 anos) limitou-se a pacientes com HFHo ou sitosterolemia.

**Idosos:** a concentração plasmática da ezetimiba total é, aproximadamente, 2 vezes mais elevada nos indivíduos idosos ( $\geq 65$  anos de idade) em relação aos jovens (18 a 45 anos de idade). A redução de LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis em indivíduos idosos e jovens que recebem EZETROL<sup>TM</sup>. Não é necessário, portanto, ajuste posológico para pacientes idosos.

**Insuficiência Renal:** após uma dose única de 10 mg de ezetimiba em pacientes com doença renal grave ( $n=8$ ; CrCl médio  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), a AUC média para ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vez, em comparação com indivíduos saudáveis ( $n=9$ ). Esse resultado não é considerado clinicamente significativo. Não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal.

Um outro paciente desse estudo (pós-transplante renal e sob administração de múltiplos medicamentos, incluindo ciclosporina) teve exposição 12 vezes maior à ezetimiba total.

**Sexo:** a concentração plasmática da ezetimiba é pouco maior (< 20%) em mulheres do que em homens. A redução do LDL-C e do perfil de segurança é comparável entre homens e mulheres tratados com ezetimiba. Portanto, não é necessário nenhum ajuste de dose com base no sexo.

**Raça:** com base em uma metanálise de estudos farmacocinéticos, não houve diferenças farmacocinéticas entre negros e caucasianos.

**Dirigir ou 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 EZETROL<sup>TM</sup> podem afetar a capacidade de alguns pacientes para dirigir ou operar máquinas. As respostas individuais a EZETROL<sup>TM</sup> podem variar. (Veja REAÇÕES ADVERSAS.)

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em estudos pré-clínicos, demonstrou-se que a ezetimiba não induz enzimas de metabolização do citocromo P-450. Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente relevantes entre a ezetimiba e os medicamentos reconhecidamente metabolizados pelos citocromos P-450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4 ou N-acetiltransferase.

A ezetimiba não exerceu efeito sobre a farmacocinética dos seguintes compostos: dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticoncepcionais orais (etinilestradiol e levonorgestrel), glipizida, tolbutamida ou midazolam durante a coadministração. A cimetidina, coadministrada com a ezetimiba, não exerceu efeito sobre a biodisponibilidade da ezetimiba.

**Antiácidos:** a administração concomitante de antiácidos reduziu a taxa de absorção da ezetimiba, embora não tenha exercido efeito sobre a biodisponibilidade. Essa redução da taxa de absorção não é considerada clinicamente relevante.

**Colestiramina:** a administração concomitante de colestiramina reduziu a AUC média da ezetimiba total (ezetimiba + glicuronídeo de ezetimiba) em aproximadamente 55%. A redução adicional do LDL-C pelo acréscimo da ezetimiba à colestiramina pode ser minimizada por essa interação.

**Ciclosporina:** em um estudo que envolveu oito pacientes submetidos a transplante renal, com *clearance* de creatinina >50 mL/min e que estavam recebendo dose estável de ciclosporina, uma única dose de 10 mg de ezetimiba resultou em aumento de 3,4 vezes (variação de 2,3 a 7,9 vezes) da AUC média da ezetimiba total em comparação com uma população de controle sadia de outro estudo ( $n=17$ ). Em um estudo diferente, um paciente submetido a transplante renal com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina de 13,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) que estava recebendo diversos medicamentos, inclusive ciclosporina, apresentou exposição 12 vezes maior à ezetimiba total em comparação com os controles de comparação. Em um estudo cruzado de dois períodos, a administração diária de 20 mg de ezetimiba durante 8 dias com uma única dose de 100 mg de ciclosporina no 7º dia a 20 indivíduos saudáveis resultou em aumento de 15%, em média, na AUC da ciclosporina (variação de 10% de redução a 51% de aumento) em comparação a uma dose única de 100 mg de ciclosporina isoladamente (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

**Fibratos:** a segurança e a eficácia da ezetimiba coadministrada com fenofibrato foram avaliadas em um estudo clínico (veja REAÇÕES ADVERSAS e RESULTADOS DE EFICÁCIA, **Coadministração com Fenofibrato**); a coadministração da ezetimiba com outros fibratos não foi estudada. Os fibratos podem aumentar a excreção biliar de colesterol, levando à colelitíase. Em um estudo pré-clínico conduzido em cães, a ezetimiba aumentou as concentrações de colesterol na vesícula biliar. Embora a importância desse achado pré-clínico seja desconhecida no caso do uso em humanos, a coadministração de EZETROL<sup>TM</sup> com fibratos (exceto fenofibrato) não é recomendada até que o uso em pacientes seja estudado.



**Fenofibratos:** em um estudo farmacocinético, a administração concomitante do fenofibrato aumentou a concentração total da ezetimiba em aproximadamente 1,5 vez. Esse aumento não é considerado clinicamente significativo.

**Genfibrozila:** em um estudo farmacocinético, a administração concomitante de genfibrozila aumentou a concentração total de ezetimiba em aproximadamente 1,7 vez. Esse aumento não é considerado clinicamente significativo. Não há dados clínicos disponíveis.

**Estatinas:** não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente importantes quando a ezetimiba foi coadministrada com atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina ou rosuvastatina.

**Anticoagulantes:** a administração concomitante de ezetimiba (10 mg em dose única diária) não apresentou efeito significativo sobre a biodisponibilidade da varfarina e sobre o tempo de protrombina em um estudo que incluiu doze adultos saudáveis do sexo masculino. Houve relatos pós-comercialização de Razão Normalizada Internacional (INR) aumentada em pacientes para os quais EZETROL™ foi adicionado à varfarina ou à fluindiona. A maioria desses pacientes também estava recebendo outros medicamentos (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura ambiente (entre 15°C - 30°C). Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

**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.**

**Aparência:** EZETROL™ é um comprimido branco a esbranquiçado, de forma capsular, com um dos lados liso e o outro com a inscrição 414 em baixo relevo.

**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 estar sob dieta redutora de lipídes adequada e deve continuá-la durante o tratamento com EZETROL™.

A dose recomendada de EZETROL™ é de 10 mg uma vez ao dia, isoladamente ou em associação com uma estatina ou com o fenofibrato. EZETROL™ pode ser administrado em qualquer horário do dia, independentemente do horário de ingestão de alimentos.

**Uso em Idosos:** não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (veja **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS, IDOSOS**).

**Uso Pediátrico:** não é necessário ajuste posológico para crianças e adolescentes com idade  $\geq 10$  anos (veja **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS, Crianças**). O tratamento com EZETROL™ não é recomendado para crianças com menos de 10 anos de idade.

**Uso na Insuficiência Hepática:** não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5 a 6). O tratamento com a ezetimiba não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9) ou grave (escore de Child-Pugh  $>9$ ) (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Insuficiência Hepática**).

**Uso na Insuficiência Renal:** não é necessário ajuste posológico para pacientes com disfunção renal (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Insuficiência Renal**).

**Coadministração com Sequestrantes de Ácidos Biliares:** EZETROL™ deve ser administrado no mínimo duas horas antes ou no mínimo quatro horas depois da administração de sequestrantes de ácidos biliares.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos com até 112 semanas de duração, nos quais EZETROL™ 10 mg/dia foi administrado isoladamente (n = 2.396), com uma estatina (n = 11.308) ou com fenofibrato (n = 185), demonstraram que EZETROL™ foi bem tolerado de modo geral, as reações adversas foram usualmente leves e temporárias, a incidência global das reações adversas relatadas com o uso de EZETROL™ foi semelhante àquela relatada com o placebo e a taxa de descontinuação por reações adversas foi comparável entre EZETROL™ e o placebo.

A seguir, as reações adversas comuns ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ) ou incomuns ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ) relacionadas à medicação, relatadas por pacientes que utilizavam EZETROL™ isoladamente (n = 2.396) e com incidência maior que o placebo (n = 1.159), ou em pacientes que utilizavam EZETROL™ com uma estatina (n = 11.308) e com incidência maior que a estatina isolada (n = 9.361).

EZETROL™ administrado isoladamente:

### Investigações:

Incomuns: aumento de ALT e/ou AST; aumento de CPK no sangue; aumento de gama-glutamilttransferase; teste anormal de função hepática.

### Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino:

Incomuns: tosse.

### Distúrbios Gastrointestinais:

Comuns: dor abdominal; diarreia; flatulência.

Incomuns: dispepsia; doença do refluxo gastroesofágico; náusea.

### Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:

Incomuns: artralgia; espasmos musculares; dor no pescoço.

### Distúrbios Metabólicos e Nutricionais:

Incomuns: diminuição do apetite.

### Distúrbios Vasculares:

Incomuns: fogacho; hipertensão.

### Distúrbios Gerais e Condições no Local de Aplicação:

Comuns: fadiga.

Incomuns: dor torácica; dor.

EZETROL™ coadministrado com uma estatina:

### Investigações:

Comuns: aumento de ALT e/ou AST.

### Distúrbios do Sistema Nervoso:

Comuns: cefaleia.

Incomuns: parestesia.

### Distúrbios Gastrointestinais:

Incomuns: boca seca; gastrite.

### Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo:





Incomuns: prurido; erupção cutânea; urticária.

**Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:**

Comuns: mialgia.

Incomuns: lombalgia; fraqueza muscular; dor nas extremidades.

**Distúrbios Gerais e Condições no Local de Aplicação:**

Incomuns: astenia; edema periférico.

EZETROL<sup>TM</sup> coadministrado com fenofibrato:

**Distúrbios Gastrointestinais:**

Comuns: dor abdominal.

Em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo e que incluiu pacientes com hiperlipidemia mista, 625 pacientes foram tratados por até 12 semanas e 576 por até 1 ano. Esse estudo não foi delineado para comparar grupos de tratamento quanto a eventos infrequentes. As taxas de incidência (IC 95%) para elevações clinicamente importantes ( $> 3 \times$  LSN, consecutivas) das transaminases séricas foram de 4,5% (1,9, 8,8) e 2,7% (1,2, 5,4) para monoterapia com fenofibrato e EZETROL<sup>TM</sup> coadministrado com fenofibrato, respectivamente, ajustado para exposição ao tratamento. As taxas de incidência correspondentes para colecistectomia foram de 0,6% (0,0, 3,1) e 1,7% (0,6, 4,0) para monoterapia com fenofibrato e EZETROL<sup>TM</sup> coadministrado com fenofibrato, respectivamente (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Não ocorreram elevações de CPK  $> 10$  vezes o LSN em nenhum dos grupos de tratamento desse estudo.

**Valores Laboratoriais**

Em estudos clínicos controlados nos quais utilizou-se monoterapia, a incidência de aumento clinicamente importante das transaminases séricas (ALT e/ou AST  $\geq 3 \times$  LSN, consecutivas) foi semelhante entre EZETROL<sup>TM</sup> (0,5%) e placebo (0,3%). Em estudos nos quais utilizou-se coadministração, a incidência foi de 1,3% para pacientes que receberam EZETROL<sup>TM</sup> em combinação com uma estatina e de 0,4% para pacientes que receberam estatina isoladamente. Esses aumentos em geral foram assintomáticos, não associados à colestase e retornaram aos valores do período basal após a descontinuação do tratamento ou mediante tratamento contínuo (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Aumentos clinicamente importantes de CPK ( $\geq 10 \times$  LSN) em pacientes que receberam EZETROL<sup>TM</sup> isoladamente ou co-administrado com uma estatina foram semelhantes aos observados com o placebo ou com uma estatina administrada isoladamente, respectivamente.

**Experiência Pós-comercialização**

Após a comercialização foram relatadas as seguintes reações adversas, independentemente da determinação de causalidade:

**Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático:** trombocitopenia.

**Distúrbios do Sistema Nervoso:** tontura; parestesia.

**Distúrbios Gastrointestinais:** pancreatite; constipação.

**Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo:** eritema multiforme.

**Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:** mialgia; miopatia/rabdomiólise (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

**Distúrbios Gerais e Condições no Local de Aplicação:** astenia.

**Distúrbios do Sistema Imunológico:** reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, erupções cutâneas e urticária.

**Distúrbios Hepatobiliares:** hepatite; colelitíase; colecistite.

**Distúrbios Psiquiátricos:** depressão.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

**10. SUPERDOSE**

Em estudos clínicos, a administração de 50 mg/dia de ezetimiba a 15 indivíduos sadios durante até 14 dias, 40 mg/dia a 18 pacientes com hipercolesterolemia primária por até 56 dias e 40 mg/dia a 27 pacientes com sitosterolemia homozigótica durante 26 semanas foi, em geral, bem tolerada. Foram relatados poucos casos de superdosagem com EZETROL<sup>TM</sup>, dos quais a maioria não foi associada a reações adversas. As reações adversas relatadas não foram graves. No caso de superdosagem deverão ser instituídas medidas sintomáticas e de suporte.

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

**DIZERES LEGAIS**

MS 1.0029.0076

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos – CRF- SP nº 16.243

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Brasil

MSD On Line 0800-0122232

E-mail: [online@merck.com](mailto:online@merck.com)

[www.msdonline.com.br](http://www.msdonline.com.br)

Fabricado por:

MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC

Las Piedras, Porto Rico, EUA





Embalado por:  
Schering-Plough S.A. de C.V.  
Xochimilco, Cidade do México, México

Venda sob prescrição médica.

EZETROL\_BU 02\_102009\_VPS



### Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	O mesmo da submissão eletrônica	O mesmo da submissão eletrônica		- COMPOSIÇÃO - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	- VP/VPS - VP/VPS     - VP/VPS	10 MG X 10 10 MG X 30