

EZETIMIBA

**Actavis Farmacêutica Ltda.
Comprimido Simples
10 mg**

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ezetimiba

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999



APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 30 comprimidos de 10mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 10 mg contém:

ezetimiba.....10 mg

Excipientes: croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, hipromelose e crospovidona.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hipercolesterolemia Primária: ezetimiba, administrada em associação com um inibidor da enzima HMG-CoA redutase (estatina) ou isoladamente, é indicada 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).

Ezetimiba, administrada em combinação com o fenofibrato, é indicada 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): ezetimiba administrada em associação com uma estatina é indicada 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): ezetimiba é indicada 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, duplo-cegos, controlados com placebo, com 12 semanas de duração e que envolveram 1.719 pacientes com hipercolesterolemia primária, ezetimiba 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, ezetimiba 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 adrenocorticiais.

Tabela 1: Resposta Média de Pacientes com Hipercolesterolemia Primária (Alteração % Média em Relação ao Período Basal) à ezetimiba

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

^a Alteração % mediana em relação ao período basal

Coadministração com uma Estatina

Ezetimiba Iniciada Concomitantemente com uma Estatina: em quatro estudos multicêntricos, duplo-cegos, controlados com placebo, com 12 semanas de duração e que envolveram 1.187 pacientes com hipercolesterolemia, ezetimiba 10 mg foi administrada isoladamente ou com várias doses de atorvastatina, simvastatina, 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 ezetimiba coadministrada 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 ezetimiba Administrada com Estatinas

	Estudo Atorvastatina	Estudo Sinvastatina	Estudo Pravastatina	Estudo Lovastatina
Placebo	+4	-1	-1	0
ezetimiba	-20	-19	-20	-19
estatina 10 mg	-37	-27	-21	-20
ezetimiba + estatina 10 mg	-53	-46	-34	-34
estatina 20 mg	-42	-36	-23	-26
ezetimiba + estatina 20 mg	-54	-46	-40	-41

estatina 40 mg	-45	-38	-31	-30
ezetimiba + estatina 40 mg	-56	-56	-42	-46
estatina 80 mg	-54	-45	-	-
ezetimiba + estatina 80 mg	-61	-58	-	-
Dados combinados: todas as doses de estatinas	-44	-36	-25	-25
Dados combinados: todas as doses de ezetimiba + estatina	-56	-51	-39	-40

Em uma análise combinada de ezetimiba + todas as doses de estatina, ezetimiba 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 ^a	HDL-C
ezetimiba + atorvastatina	-41	-45	-33	+7
atorvastatina isoladamente	-32	-36	-24	+4
ezetimiba + simvastatina	-37	-41	-29	+9
simvastatina isoladamente	-26	-30	-20	+7
ezetimiba + pravastatina	-27	-30	-21	+8
pravastatina isoladamente	-17	-20	-14	+7
ezetimiba + lovastatina	-29	-33	-25	+9
lovastatina isoladamente	-18	-21	-12	+4

^a Alteração % mediana

Ezetimiba Adicionada 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 ezetimiba 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 ezetimiba e placebo, respectivamente, atingiram a meta no final do estudo.

Ezetimiba adicionada 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 ezetimiba ao Tratamento Preexistente com Estatina^a

Tratamento (Dose Diária)	N	Col. total	LDL-C	Apo B	TG ^b	HDL-C
estatina em andamento + placebo	390	-2	-4 (-6 mg/dLc)	-3	-3	+1
estatina em andamento + ezetimiba	379	-17	-25 (-36 mg/dLc)	-19	-14	+3

^a Porcentagens de pacientes que recebiam cada estatina: 40% atorvastatina, 31% simvastatina, 29% outras (pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, lovastatina).

^b Alteração % mediana em relação ao período basal.

^c Alteração do LDL-C a partir do período basal (138 mg/dL e 139 mg/dL para estatina + ezetimiba e estatina + placebo, respectivamente).

Ezetimiba ou placebo adicionados 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 ezetimiba adicionada 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 ezetimiba 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 ezetimiba (22%) e os que receberam monoterapia com atorvastatina (7%). Na 4^a semana houve diferença significativa nas reduções de LDL-C entre os pacientes que receberam a coadministração (24%; ezetimiba + 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 simvastatina e cujos níveis de LDL-C não atendiam à meta, a adição de ezetimiba 10 mg associada à titulação das doses da simvastatina em comparação com a titulação da simvastatina 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 ezetimiba + simvastatina vs. 3% para simvastatina isoladamente) e à redução de LDL-C (24% para ezetimiba + simvastatina vs. 11% para simvastatina 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, ezetimiba apenas, 160 mg de fenofibrato apenas ou ezetimiba e 160 mg de fenofibrato.

Ezetimiba coadministrada 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 ezetimiba coadministrada com fenofibrato foram comparáveis aos da administração de fenofibrato apenas (Tabela 5).

Tabela 5: Resposta de Pacientes com Hiperlipidemia Mista (Alteração % Média^a em relação ao Período Basal^b Sem Tratamento em 12 semanas) a ezetimiba e ao Fenofibrato Iniciados Concomitantemente

Tratamento (dose diária)	N	C Total	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	Não-HDL-C
Placebo	63	0	0	-1	-9	+3	0
ezetimiba	185	-12	-13	-11	-11	+4	-15
fenofibrato 160mg	188	-11	-6	-15	-43	+19	-16
ezetimiba + fenofibrato 160mg	+183	-22	-20	-26	-44	+19	-30

^a Para triglicérides, alteração % mediana em relação ao período basal

^b 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 ezetimiba 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 simvastatina (40 mg). Os pacientes foram distribuídos de modo randômico para um de três grupos de tratamento: atorvastatina ou simvastatina (80 mg), ezetimiba 10 mg administrada com atorvastatina ou simvastatina (40 mg) ou ezetimiba 10 mg administrada com atorvastatina ou simvastatina (80 mg). Os resultados são apresentados na tabela 6. A coadministração de ezetimiba e atorvastatina (40 mg ou 80 mg) ou simvastatina (40 mg ou 80 mg) reduziu significativamente o LDL-C em comparação com a titulação da dose da simvastatina 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) à ezetimiba

Tratamento (Dose Diária)	N	LDL-C
Atorvastatina (80 mg) ou simvastatina (80 mg)	17	-7
ezetimiba + atorvastatina (40 mg, 80 mg) ou simvastatina (40 mg, 80 mg)	33	-21
Análise de subgrupo: ezetimiba + atorvastatina (80 mg) ou simvastatina (80 mg)	17	-27

Sitosterolemia Homozigótica (Fitosterolemia)

Foi conduzido um estudo para avaliar a eficácia de ezetimiba 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 ezetimiba 10 mg (n= 30) ou placebo (n= 7). Ezetimiba reduziu de forma significativa os dois principais fitosterois – 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 ezetimiba, a redução dos níveis de fitosterois foi progressiva ao longo do estudo.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação: ezetimiba pertence a uma nova classe de compostos hipolipemiantes que inibem de forma seletiva a absorção intestinal de colesterol e de fitosterois relacionados.

Ezetimiba é ativa 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 fíbrico e fitosterois). A meta molecular da ezetimiba é o transportador de esterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsável pela captação intestinal de colesterol e de fitosterois. 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, ezetimiba 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. Administrada com uma estatina, ezetimiba 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 **ezetimiba** 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 [¹⁴C]-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 ($C_{máx}$) 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 ezetimiba. Ezetimiba pode ser administrada 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 [¹⁴C]-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 **ezetimiba** for administrada 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 ezetimiba e uma estatina, foram observadas elevações consecutivas das transaminases (≥ 3 vezes o limite superior da normalidade [LSN]). Quando **ezetimiba** for coadministrada com uma estatina, deverão ser realizados testes de função hepática no início do tratamento e de acordo com as recomendações para a estatina (ver item 9. "Reações Adversas").

Musculoesquelético: em estudos clínicos, não foi verificado excesso de miopatia ou rabdomiólise associados à ezetimiba 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 ezetimiba versus 0,1% para o placebo, e de 0,1% para ezetimiba coadministrada com uma estatina versus 0,4% para as estatinas isoladamente.

Na experiência pós-comercialização com ezetimiba, foram relatados casos de miopatia e rabdomiólise, independentemente da causalidade. A maioria dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise recebia uma estatina antes de iniciar o tratamento com ezetimiba. No entanto, a rabdomiólise foi relatada muito raramente com a monoterapia com ezetimiba ou com a adição de ezetimiba a agentes conhecidamente associados a risco aumentado de rabdomiólise. Todos os pacientes que iniciam tratamento com **ezetimiba** devem ser alertados sobre o risco de miopatia e instruídos a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada.

Ezetimiba e qualquer estatina que o paciente esteja tomando concomitantemente devem ser imediatamente descontinuadas 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, **ezetimiba** não é recomendada 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 **ezetimiba** e fibratos (exceto o fenofibrato) não é recomendada (ver item 6. "Interações Medicamentosas").

Fenofibrato: se houver suspeita de colelitase em um paciente que recebe **ezetimiba** e fenofibrato, são indicados estudos da vesícula biliar e um tratamento hipolipemiante alternativo deve ser considerado (ver item 9. "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 (ver item 6. "Interações Medicamentosas").

Anticoagulantes: se **ezetimiba** for acrescentada ao tratamento com varfarina, outro anticoagulante cumarínico ou fluindiona, a Razão Normalizada Internacional (*International Normalized Ratio* - INR) deve ser adequadamente monitorada (ver item 6. "Interações Medicamentosas").

Gravidez e Lactação: Categoría 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, simvastatina, pravastatina ou atorvastatina, não foram observados efeitos teratogênicos em estudos de desenvolvimento embriofetal conduzidos em ratas prenhas. Em coelhos 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 **ezetimiba** não deverá ser administrada a nutrizes 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 HFLH ou sitosterolemia.

Idosos: a concentração plasmática da ezetimiba total é, aproximadamente, 2 vezes mais elevada nos indivíduos idosos (≥ 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 ezetimiba. 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 ≤ 30 mL/min/1,73 m²), 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 ezetimiba podem afetar a capacidade de alguns pacientes para dirigir ou operar máquinas. As respostas individuais à ezetimiba podem variar (ver item 9. "Reações Adversas").

Este medicamento contém LACTOSE.

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 sadio 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 m²) 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 (ver item 5. "Advertências e Precauções").

Fibratos: a segurança e a eficácia da ezetimiba coadministrada com fenofibrato foram avaliadas em um estudo clínico (ver item 9. "Reações Adversas" e item 2. "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 coletíase. 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 ezetimiba 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 de ezetimiba em aproximadamente 1,5 vezes. 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 vezes. 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, simvastatina, 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 (*International Normalized Ratio - INR*) aumentada em pacientes para os quais ezetimiba foi adicionada à varfarina ou à fluindiona. A maioria desses pacientes também estava recebendo outros medicamentos (ver item 5. "Advertências e Precauções").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Comprimido de coloração branca a quase branca, em forma de cápsula, apresentando a inscrição "713" em uma das faces.

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 lípides adequada e deve continuá-la durante o tratamento com **ezetimiba**.

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

Uso em Idosos: não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (ver item 5. "Advertências e Precauções" – "Idosos").

Uso Pediátrico: não é necessário ajuste posológico para crianças e adolescentes com idade \geq 10 anos (ver item 5. "Advertências e Precauções" – "Crianças"). O tratamento com ezetimiba 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) (ver item 5. "Advertências e Precauções" – "Insuficiência Hepática").

Uso na Insuficiência Renal: não é necessário ajuste posológico para pacientes com disfunção renal (ver item 5. "Advertências e Precauções" – "Insuficiência Renal").

Coadministração com Sequestrantes de Ácidos Biliares: **ezetimiba** deve ser administrada 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 ezetimiba 10 mg/dia foi administrada isoladamente ($n = 2.396$), com uma estatina ($n = 11.308$) ou com fenofibrato ($n = 185$), demonstraram que ezetimiba foi bem tolerada de modo geral, as reações adversas foram usualmente leves e temporárias, a incidência global das reações adversas relatadas com o uso de ezetimiba foi semelhante àquela relatada com o placebo e a taxa de descontinuação por reações adversas foi comparável entre ezetimiba 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 ezetimiba isoladamente ($n = 2.396$) e com incidência maior que o placebo ($n = 1.159$), ou em pacientes que utilizavam ezetimiba com uma estatina ($n = 11.308$) e com incidência maior que a estatina isolada ($n = 9.361$).

Ezetimiba administrada isoladamente:

Investigações:

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

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino:

Incomuns: tosse.

Distúrbios Gastrintestinais:

Comuns: dor abdominal; diarreia; flatulência.

Incomuns: dispesia; 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.

Ezetimiba coadministrada com uma estatina:

Investigações:

Comuns: aumento de ALT e/ou AST.

Distúrbios do Sistema Nervoso:

Comuns: cefaleia.

Incomuns: parestesia.

Distúrbios Gastrintestinais:

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.

Ezetimiba coadministrada com fenofibrato:

Distúrbios Gastrintestinais:

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 infreqüentes. 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 ezetimiba coadministrada 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 ezetimiba coadministrada com fenofibrato, respectivamente (ver item 5. "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 ezetimiba (0,5%) e placebo (0,3%). Em estudos nos quais utilizou-se coadministração, a incidência foi de 1,3% para pacientes que receberam ezetimiba em combinação com uma estatina e de 0,4% para pacientes que receberam estatina isoladamente. Esses aumentos em geral foram assintomáticos, não associados à colesterol e retornaram aos valores do período basal após a descontinuação do tratamento ou mediante tratamento contínuo (ver item 5. "Advertências e Precauções").

Aumentos clinicamente importantes de CPK ($\geq 10 \times$ LSN) em pacientes que receberam ezetimiba isoladamente ou coadministrada 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 Gastrintestinais: pancreatite; constipação.
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo: eritema multiforme.
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo: mialgia; miopatia/rabdomiólise (ver item 5. "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, 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 ezetimiba, 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.

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS. nº 1.0492.XXXX
Farm. Resp.: Luis Carlos de Oliveira - CRF-RJ nº 7796

Fabricado por:

Watson Pharma Private Limited.

A3 to A6, Phase 1-A,

Verna Industrial Estate, Verna, Goa, Índia.

Importado por:

Actavis Farmacêutica Ltda.

Rua Barão de Petrópolis, 311 - Rio de Janeiro - RJ

CEP 20.251-061 - CNPJ 33.150.764/0001-12

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 15/04/2014

CI: 03.10290

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/04/2015	N/A	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	19/12/2012	1026569/12-4	Registro de Medicamento Genérico	06/04/2015	Versão Inicial de Texto de Bula para Medicamento Genérico <u>Versão Paciente e Profissional de Saúde.</u>	VP/VPS	Ezetimiba 10 mg – 30 comprimidos simples