

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ezetimiba Farmoz, 10 mg, comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de ezetimiba.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 39,01 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Os comprimidos são brancos e oblongos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia Primária

Ezetimiba administrado concomitantemente com um inibidor da redutase da HMG-CoA (estatina) está indicado como terapêutica adjuvante à dieta em doentes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) não controlados de forma apropriada com uma estatina isoladamente.

Ezetimiba em monoterapia está indicado como terapêutica adjuvante à dieta em doentes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar), nos quais a estatina é considerada inapropriada ou não é tolerada.

Prevenção de Eventos Cardiovasculares

Ezetimiba está indicado na redução do risco de eventos cardiovasculares (ver secção 5.1) em doentes com doença coronária (DC) e antecedentes de síndrome coronária aguda (SCA), quando adicionado a uma terapêutica com estatina ou iniciado concomitantemente com uma estatina.

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

Ezetimiba, administrado concomitantemente com uma estatina, está indicado como terapêutica adjuvante à dieta em doentes com HFHo. Os doentes podem também receber tratamentos adicionais (ex., aferese de LDL).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O doente deverá estar a fazer uma dieta hipolipemiante adequada, devendo continuar esta dieta durante o tratamento com Ezetimiba Farmoz.

A via de administração é oral. A dose recomendada é de um comprimido de Ezetimiba Farmoz 10 mg, uma vez por dia. Ezetimiba Farmoz pode ser administrado a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos.

Quando Ezetimiba Farmoz é adicionado a uma estatina, deverá usar-se a dose inicial habitualmente indicada dessa estatina, ou manter-se a dose mais elevada já estabelecida da estatina. Neste último caso, deve consultar-se as instruções posológicas da estatina usada.

Utilização em Doentes com Doença Coronária e Antecedentes de SCA

Ezetimiba Farmoz 10 mg pode ser administrado com uma estatina com benefício cardiovascular comprovado para redução incremental dos eventos cardiovasculares em doentes com doença coronária e antecedentes de SCA.

Administração concomitante com quelantes do ácido biliar

A administração de Ezetimiba Farmoz deve ocorrer num período ≥ 2 horas antes ou ≥ 4 horas após a administração de um quelante do ácido biliar.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes idosos (ver secção 5.2).

População pediátrica

O início do tratamento deve ser efetuado sob a supervisão de um especialista.

Crianças e adolescentes com idade ≥ 6 anos: A segurança e eficácia de ezetimiba em crianças com 6 a 17 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Quando Ezetimiba Farmoz é administrado com uma estatina em crianças, devem ser consultadas as instruções posológicas da estatina.

Crianças com idade < 6 anos: A segurança e eficácia de ezetimiba em crianças com idade < 6 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (pontuação entre 5 e 6 na escala de Child-Pugh). O tratamento com Ezetimiba Farmoz não está recomendado em doentes com disfunção hepática moderada (pontuação entre 7 e 9 na escala de Child-Pugh) ou grave (pontuação > 9 na escala de Child-Pugh) (Ver secções 4.4 e 5.2).

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico nos doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Quando Ezetimiba Farmoz é administrado concomitantemente com uma estatina, por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do medicamento usado.

A terapêutica com Ezetimiba Farmoz administrado concomitantemente com uma estatina está contraindicada durante a gravidez e o aleitamento.

Ezetimiba Farmoz administrado concomitantemente com uma estatina está contraindicado em doentes com doença hepática ativa ou com inexplicadas e persistentes elevações das transaminases séricas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Quando ezetimiba é administrado concomitantemente com uma estatina, por favor consulte o RCM do medicamento usado.

Enzimas Hepáticas

Em estudos controlados de administração concomitante, realizados em doentes a tomar ezetimiba com uma estatina, foram observados aumentos consecutivos das transaminases (≥ 3 vezes o limite superior da normalidade [LSN]). Quando Ezetimiba Farmoz é administrado concomitantemente com uma estatina, devem efetuar-se testes da função hepática aquando do início da terapêutica e de acordo com as recomendações da estatina (ver secção 4.8).

No estudo IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), 18.144 doentes com doença coronária e antecedentes de SCA foram aleatorizados para receber ezetimiba 10 mg + sinvastatina 40 mg diariamente (n=9067) ou sinvastatina 40 mg diariamente (n=9077). Durante um período de acompanhamento mediano de 6,0 anos, a incidência de aumentos consecutivos das transaminases (≥ 3 x LSN) foi de 2,5% para ezetimiba + sinvastatina e 2,3% para sinvastatina (ver secção 4.8).

Num estudo clínico controlado em que mais de 9000 doentes com doença renal crónica foram distribuídos aleatoriamente para receber ezetimiba 10 mg em associação com sinvastatina 20 mg por dia (n=4650) ou placebo (n=4620) (período de acompanhamento mediano de 4,9 anos), a incidência de elevação consecutiva das transaminases (>3 x LSN) foi de 0,7% para ezetimiba em associação com sinvastatina e de 0,6% para o placebo (ver secção 4.8).

Musculosquelético

Na experiência pós-comercialização com ezetimiba, foram notificados casos de miopatia e rbdomiólise. A maioria dos doentes que desenvolveram rbdomiólise estava a tomar uma estatina concomitantemente com ezetimiba. No entanto, a rbdomiólise foi notificada muito raramente com ezetimiba em monoterapia e muito raramente com a adição de ezetimiba a outros fármacos que se sabe estarem associados com um aumento do risco de rbdomiólise. Se houver suspeita de miopatia com base nos sintomas musculares ou se esta for confirmada por um valor de creatina fosfoquinase (CPK) > 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN), ezetimiba, qualquer estatina, e qualquer destes outros fármacos que o doente está a tomar concomitantemente, devem ser imediatamente interrompidos. Todos os doentes a iniciar tratamento com Ezetimiba Farmoz devem ser informados do risco de miopatia e aconselhados a informar imediatamente sobre qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza musculares inexplicadas (ver secção 4.8).

No IMPROVE-IT, 18 144 doentes com doença coronária e antecedentes de SCA foram aleatorizados para receber ezetimiba 10 mg + sinvastatina 40 mg diariamente (n=9067) ou sinvastatina 40 mg diariamente (n=9077). Durante um período de acompanhamento mediano de 6,0 anos, a incidência de miopatia foi de 0,2% para ezetimiba + sinvastatina e 0,1% para sinvastatina, tendo a miopatia sido definida como fraqueza ou dor muscular inexplicável, com valores de CK sérica ≥ 10 vezes o LSN ou duas observações consecutivas de CK ≥ 5 e < 10 vezes o LSN. A incidência de rbdomiólise foi de 0,1% para ezetimiba + sinvastatina e 0,2% para sinvastatina, tendo a rbdomiólise sido definida como fraqueza ou dor muscular inexplicável, com valores de CK sérica ≥ 10 vezes o LSN com evidência de lesão renal, duas observações consecutivas de CK ≥ 5 vezes o LSN e <10 vezes o LSN com evidência de lesão renal, ou CK ≥ 10.000 UI/l sem evidência de lesão renal (ver secção 4.8).

Num ensaio clínico em que mais de 9000 doentes com doença renal crónica foram distribuídos aleatoriamente para receber ezetimiba 10 mg em associação com sinvastatina 20 mg por dia (n=4650) ou placebo (n=4620) (período de acompanhamento mediano de 4,9 anos), a incidência de miopatia/rbdomiólise foi de 0,2% para ezetimiba em associação com sinvastatina e 0,1% para o placebo. (Ver secção 4.8)

Doentes com compromisso hepático Uma vez que se desconhecem os efeitos da exposição aumentada à ezetimiba em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, Ezetimiba Farmoz não está recomendado (ver secção 5.2).

População pediátrica A eficácia e segurança de ezetimiba em doentes dos 6 aos 10 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou não familiar foram avaliadas num ensaio clínico de 12 semanas controlado por placebo. Não foram estudados os efeitos da ezetimiba para períodos de tratamento > 12 semanas neste grupo etário (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

Ezetimiba não foi estudado em doentes com idade inferior a 6 anos (Ver secções 4.2 e 4.8).

A eficácia e segurança da ezetimiba administrado concomitantemente com sinvastatina em doentes dos 10 aos 17 anos de idade com hipercolestroemia familiar heterozigótica foram avaliados num ensaio clínico controlado em rapazes adolescentes (estádio Tanner II ou superior) e em raparigas com pelo menos um ano pós-menarca.

Neste limitado estudo controlado, no geral, não houve qualquer efeito detetado no crescimento ou maturação sexual nos rapazes ou nas raparigas adolescentes, ou qualquer efeito na duração do ciclo menstrual nas raparigas. No entanto, os efeitos da ezetimiba no crescimento e maturação sexual não foram estudados para um tratamento com duração > 33 semanas (ver secções 4.2 e 4.8).

A segurança e eficácia de ezetimiba administrado concomitante com doses superiores a 40 mg por dia de sinvastatina não foram estudadas em doentes pediátricos dos 10 aos 17 anos de idade.

A segurança e eficácia de ezetimiba administrado concomitantemente com sinvastatina não foram estudadas em doentes pediátricos com idade < 10 anos. (Ver secções 4.2 e 4.8).

Não foi estudada a eficácia a longo prazo da terapêutica com ezetimiba em doentes com idade inferior a 17 anos para redução da morbilidade e mortalidade na idade adulta.

Fibratos

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia da administração de ezetimiba com fibratos.

Se há suspeita de colelitíase num doente a tomar ezetimiba e fenofibrato, é indicada a realização de estudos à vesícula biliar e esta terapêutica deve ser interrompida (ver secções 4.5 e 4.8).

Ciclosporina

Deve ter-se precaução quando se iniciar Ezetimiba Farmoz em doentes a tomar ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitorizadas em doentes a tomar Ezetimiba Farmoz e ciclosporina (ver secção 4.5).

Anticoagulantes

Se ezetimiba for adicionado à varfarina, a outro anticoagulante cumarínico ou à fluindiona, o Quociente Normalizado Internacional (INR) deve ser monitorizado de forma apropriada (ver secção 4.5).

Excipiente

Ezetimiba Farmoz contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou mal-absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nos estudos pré-clínicos, demonstrou-se que a ezetimiba não induz as enzimas metabolizadoras de fármacos do citocromo P450. Não se observaram interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre a ezetimiba e os fármacos metabolizados pelos citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4, ou pela N-acetiltransferase.

Em estudos de interação clínica, a ezetimiba não teve qualquer efeito na farmacocinética de

dapsona, dextrometorfano, digoxina, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), glipizida, tolbutamida, ou midazolam, durante a administração concomitante com estes fármacos.

A cimetidina, quando administrada concomitantemente com ezetimiba, não teve qualquer efeito na biodisponibilidade da ezetimiba.

Antiácidos

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

Colestiramina

A administração concomitante de colestiramina diminuiu a área sob a curva (AUC) média de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucoronido) em aproximadamente 55 %. A redução incremental das lipoproteínas de baixa densidade do colesterol (C-LDL) resultante da adição de ezetimiba à colestiramina pode ser diminuída por esta interação (ver secção 4.2).

Fibratos

Os médicos devem ter conhecimento do possível risco de colelitíase e de doença da vesícula biliar em doentes a tomar fenofibrato e Ezetimiba Farmoz (ver secções 4.4 e 4.8).

Se há suspeita de colelitíase num doente a tomar Ezetimiba Farmoz e fenofibrato, é indicada a realização de estudos à vesícula biliar e esta terapêutica deve ser interrompida (ver secção 4.8).

A administração concomitante de fenofibrato ou gemfibrozil aumentou de forma modesta as concentrações totais de ezetimiba (aproximadamente 1,5 e 1,7 vezes, respetivamente).

Não foi estudada a administração concomitante de ezetimiba com outros fibratos.

Os fibratos podem aumentar a excreção de colesterol para a bÍlis, conduzindo a colelitÍase. Em estudos em animais, a ezetimiba aumentou algumas vezes o colesterol do suco biliar mas isto não ocorreu em todas as espécies (ver secção 5.3). Não pode ser excluído um risco litogénico associado à utilização terapêutica de ezetimiba.

Estatinas

Não se observaram interações farmacocinéticas clinicamente significativas quando se administrou concomitantemente ezetimiba com atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, ou rosuvastatina.

Ciclosporina

Num estudo, realizado em oito doentes após transplante renal, com a depuração da creatinina >50 ml/min a receber uma dose fixa de ciclosporina, uma dose única de 10 mg de ezetimiba resultou num aumento de 3,4 vezes (intervalo de 2,3 a 7,9 vezes) da AUC média para a ezetimiba total em comparação com a população saudável do grupo controlo, a receber a ezetimiba em monoterapia, de outro estudo (n=17). Num outro estudo, um doente com transplante renal com compromisso renal grave a receber ciclosporina e outras múltiplas medicações, demonstrou uma exposição à ezetimiba total 12 vezes maior em comparação com os controlos simultâneos a receber ezetimiba em monoterapia. Num estudo cruzado de duas fases em doze indivíduos saudáveis, a administração diária de 20 mg de ezetimiba durante 8 dias com uma dose única de 100 mg de ciclosporina, no Dia 7, resultou num aumento médio de 15% da AUC da ciclosporina (num intervalo de 10% de diminuição a 51% de aumento) em comparação com uma dose única de 100 mg de ciclosporina em monoterapia. Não foi realizado um estudo controlado sobre o efeito da administração concomitante da ezetimiba na exposição à ciclosporina em doentes com transplante renal. Deve-se ter precaução ao iniciar Ezetimiba Farnoz em doentes a receber ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitorizadas em doentes a receber Ezetimiba Farnoz e ciclosporina (ver secção 4.4).

Anticoagulantes

Num estudo em doze indivíduos adultos saudáveis do sexo masculino, a administração concomitante de ezetimiba (10 mg uma vez por dia) não teve efeito significativo na biodisponibilidade da varfarina e no tempo de protrombina. No entanto, houve notificações pós-comercialização do aumento do Quociente Normalizado Internacional (INR) em doentes em que ezetimiba foi adicionado à varfarina ou fluindiona. Se ezetimiba for adicionado à varfarina, a outro anticoagulante cumarínico ou à fluindiona, o INR deve ser monitorizado de forma apropriada (ver secção 4.4).

População pediátrica

Só foram efetuados estudos de interação em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Ezetimiba Farmoz administrado concomitantemente com uma estatina está contraindicado durante a gravidez e o aleitamento (ver secção 4.3), por favor consulte o RCM da estatina usada.

Gravidez

Ezetimiba Farmoz apenas deverá ser administrado a mulheres grávidas se claramente necessário. Não se encontram disponíveis dados clínicos sobre a utilização de ezetimiba durante a gravidez. Os estudos realizados em animais, em que se administrou ezetimiba em monoterapia, não revelaram evidência de efeitos nocivos diretos ou indiretos na gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Amamentação

Ezetimiba Farmoz não deverá ser utilizado durante a amamentação. Os estudos realizados em ratos demonstraram que a ezetimiba é excretada no leite materno. Desconhece-se se a ezetimiba é excretada no leite materno humano.

Fertilidade

Não se encontram disponíveis dados clínicos sobre os efeitos da ezetimiba sobre a fertilidade em humanos. A ezetimiba não apresentou quaisquer efeitos sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, ao conduzir ou utilizar máquinas, dever-se-á ter em consideração que foram notificados casos de tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Lista tabelada de reações adversas (estudos clínicos e experiência pós-comercialização)

Em estudos clínicos com duração até 112 semanas, administraram-se 10 mg de ezetimiba por dia em monoterapia em 2396 doentes, com uma estatina em 11.308 doentes, ou com o fenofibrato em 185 doentes. As reações adversas foram geralmente ligeiras e transitórias. A incidência global de efeitos indesejáveis foi semelhante entre ezetimiba e o placebo. Similarmente, a taxa de suspensão da terapêutica devido a experiências adversas com ezetimiba foi comparável à verificada com placebo.

Ezetimiba administrado em monoterapia ou administrado concomitantemente com uma estatina:

As seguintes reações adversas foram observadas em doentes tratados com ezetimiba (n=2396) e numa incidência superior à do placebo (n=1159) ou em doentes tratados com ezetimiba administrado concomitantemente com uma estatina (n=11308) e numa incidência superior à da estatina administrada em monoterapia (n=9361). Foram notificadas reações adversas ocorridas durante o período de pós-comercialização em doentes a quem foi administrado ezetimiba em monoterapia ou administrado concomitantemente com uma estatina.

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Ezetimiba em monoterapia		
Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Exames complementares de diagnóstico	ALT e/ou AST aumentadas; CPK no sangue aumentada; gama-glutamyltransferase aumentada; testes da função hepática alterados	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	tosse	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	dor abdominal; diarreia; flatulência	Frequentes
	dispepsia; doença de refluxo gastroesofágico; náuseas	Pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	artralgia; espasmos musculares; cervicalgia	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	diminuição do apetite	Pouco frequentes
Vasculopatias	afrontamentos; hipertensão	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	fadiga	Frequentes
	dor torácica, dor	Pouco frequentes

Reações adversas adicionais com ezetimiba administrado concomitantemente com uma estatina		
Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Exames complementares de diagnóstico	ALT e/ou AST aumentadas	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	cefaleias	Frequentes
	parastesia	Pouco frequentes

Doenças gastrointestinais	xerostomia; gastrite	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	prurido; erupção cutânea; urticária	Pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	mialgia	Frequentes
	lombalgia; fraqueza muscular; dor nas extremidades	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	astenia; edema periférico	Pouco frequentes

Experiência pós-comercialização (em monoterapia ou administrado concomitantemente com uma estatina)		
Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	trombocitopenia	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	tonturas; parestesia	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	dispneia	Desconhecido
Doenças gastrointestinais	pancreatite; obstipação	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	eritema multiforme	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	mialgia; miopatia/rabdomiólise (ver secção 4.4)	Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	astenia	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, anafilaxia e angioedema	Desconhecido
Afeções hepatobiliares	hepatite; colelitíase; colecistite	Desconhecido
Perturbações do foro psiquiátrico	depressão	Desconhecido

Ezetimiba administrado concomitante com fenofibrato:

Perturbações gastrointestinais: dor abdominal (frequentes).

Num estudo clínico multicêntrico, controlado com placebo, em dupla ocultação, em doentes com hiperlipidemia mista, foram tratados 625 doentes até às 12 semanas e 576 doentes até um ano. Neste estudo, 172 doentes tratados com ezetimiba e fenofibrato completaram 12 semanas de terapêutica, e 230 doentes tratados com ezetimiba e fenofibrato (incluindo 109 que receberam ezetimiba isoladamente durante as 12 primeiras semanas) completaram um ano de terapêutica. Este estudo não foi desenhado para comparar grupos de tratamento para acontecimentos raros. As taxas de incidência (IC 95%) para aumentos clinicamente importantes das transaminases séricas (>3 vezes o LNS, consecutivamente) foram de 4,5% (1,9; 8,8) e de 2,7% (1,2; 5,4) respetivamente

para o fenofibrato em monoterapia e para ezetimiba administrado concomitantemente com o fenofibrato, ajustados para a exposição ao tratamento. As taxas de incidência correspondentes para colecistectomia foram de 0,6 % (0,0; 3,1) e de 1,7% (0,6; 4,0) respetivamente para o fenofibrato em monoterapia e para ezetimiba administrado concomitantemente com o fenofibrato (ver secções 4.4 e 4.5).

População Pediátrica (dos 6 aos 17 anos de idade)

Num estudo que envolveu doentes pediátricos (dos 6 aos 10 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou não familiar (n=138), foi observado um aumento da ALT e/ou AST ($\geq 3 \times \text{LSN}$, em avaliações consecutivas) em 1,1% (1 doente) dos doentes do grupo que recebeu ezetimiba em comparação com 0% do grupo placebo. Não houve aumento da CPK ($\geq 10 \times \text{LSN}$). Não foram notificados casos de miopatia.

Num outro estudo envolvendo doentes adolescentes (10 aos 17 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (n=248), foram observados aumentos da ALT e/ou AST ($\geq 3 \times \text{LSN}$, consecutivos) em 3% (4 doentes) dos doentes do grupo ezetimiba + sinvastatina em comparação com 2% (2 doentes) do grupo da sinvastatina em monoterapia; Estes números foram respetivamente 2% (2 doentes) e 0% para o aumento da CPK ($\geq 10 \times \text{LSN}$). Não foram notificados casos de miopatia.

Estes ensaios não foram delineados para comparação de reações adversas ao fármaco raras.

Doentes com Doença Coronária e antecedentes de SCA

No estudo IMPROVE-IT (ver secção 5.1), envolvendo 18.144 doentes tratados com ezetimiba 10 mg + sinvastatina 40 mg (n=9067; dos quais 6% tiveram titulação da dose para ezetimiba 10 mg + sinvastatina 80 mg) ou sinvastatina 40 mg (n=9077; dos quais 27% tiveram titulação da dose para sinvastatina 80 mg), os perfis de segurança foram semelhantes durante o período de acompanhamento mediano de 6,0 anos. As taxas de suspensão devido a acontecimentos adversos foram 10,6% para os doentes tratados com ezetimiba + sinvastatina e 10,1% para os doentes tratados com sinvastatina. A incidência de miopatia foi 0,2% para ezetimiba + sinvastatina e 0,1% para sinvastatina, tendo a miopatia sido definida como fraqueza ou dor muscular inexplicável com valores de CK sérica ≥ 10 vezes o LSN ou duas observações consecutivas de CK ≥ 5 e < 10 vezes o LSN. A incidência de rabdomiólise foi de 0,1% para ezetimiba + sinvastatina e 0,2% para sinvastatina, tendo a rabdomiólise sido definida como fraqueza ou dor muscular inexplicável com valores de CK sérica ≥ 10 vezes o LSN com evidência de lesão renal, CK ≥ 5 vezes o LSN e < 10 vezes o LSN em duas ocasiões consecutivas com evidência de lesão renal, ou CK ≥ 10.000 UI/l sem evidência de lesão renal. A incidência de aumentos consecutivos das transaminases ($\geq 3 \times \text{LSN}$) foi de 2,5% para ezetimiba/sinvastatina e 2,3% para sinvastatina (ver secção 4.4). Foram notificados efeitos adversos relacionados com a vesícula biliar em 3,1% vs 3,5% dos doentes alocados a ezetimiba + sinvastatina e a sinvastatina, respetivamente. A incidência de hospitalizações por colecistectomia foi 1,5% em ambos os grupos de tratamento. Durante o ensaio foi diagnosticado cancro

(definido como qualquer novo caso maligno) em 9,4% vs. 9,5% dos doentes, respetivamente.

Doentes com doença renal crónica

No estudo de proteção cardiovascular e renal (SHARP – Study of Heart and Renal Protection)

(ver secção 5.1), o qual envolveu mais de 9000 doentes tratados com uma associação fixa de

ezetimiba 10 mg e sinvastatina 20 mg por dia (n=4650) ou placebo (n=4620), os perfis de segurança foram comparáveis durante o período de acompanhamento mediano de 4,9 anos. Neste ensaio, apenas foram registados acontecimentos adversos graves e interrupção devido a acontecimentos adversos. As taxas de interrupção devido a acontecimentos adversos foram comparáveis (10,4% em doentes tratados com ezetimiba em associação com sinvastatina, 9,8% em doentes tratados com placebo). A incidência de miopatia/rabdomiólise foi de 0,2% em doentes tratados com ezetimiba em associação com sinvastatina e 0,1% em doentes tratados com placebo. Elevações consecutivas de transaminases (> 3X LSN) ocorreram em 0,7% dos doentes tratados com ezetimiba em associação com sinvastatina em comparação com 0,6% de doentes tratados com placebo (ver secção 4.4). Neste ensaio, não houve aumentos estatisticamente significativos na incidência de acontecimentos adversos pré-especificados, incluindo cancro (9,4% para ezetimiba em associação com sinvastatina, 9,5% para o placebo), hepatite, colecistectomia ou complicações devido a cálculos biliares ou pancreatite.

Valores laboratoriais

Em estudos clínicos controlados em monoterapia, a incidência de aumentos clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST \geq 3 vezes o LSN, consecutivamente) foi semelhante com ezetimiba (0,5 %) e com placebo (0,3 %). Nos estudos de administração concomitante, a incidência foi de 1,3 % para os doentes tratados com ezetimiba administrado concomitantemente com uma estatina, e de 0,4 % para os doentes tratados com uma estatina em monoterapia. Estes aumentos foram geralmente assintomáticos, não foram associados a colestase, tendo voltado ao normal após suspensão da terapêutica ou com o tratamento prolongado. (Ver secção 4.4)

Em ensaios clínicos, foi notificada CPK > 10 vezes o LSN em 4 de 1674 (0,2%) doentes aos quais foi administrado ezetimiba em monoterapia vs. 1 de 786 (0,1%) doentes aos quais foi administrado placebo, e 1 de 917 (0,1%) doentes aos quais foi administrado concomitantemente ezetimiba e uma estatina vs. 4 de 929 (0,4%) doentes aos quais foi administrada estatina em monoterapia. Não houve aumento de miopatia ou rabdomiólise associadas ao ezetimiba em comparação com o braço de controlo relevante (placebo ou estatina em monoterapia). (Ver secção 4.4)

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco

do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos a administração de 50 mg/dia de ezetimiba a 15 indivíduos saudáveis até um período de 14 dias, ou de 40 mg/dia a 18 doentes com hipercolesterolemia primária até um período de 56 dias, foi, de modo geral, bem tolerada. Nos animais, não foi observada toxicidade após a administração oral de doses únicas de 5000 mg/kg de ezetimiba em ratos e ratinhos, e de 3000 mg/kg em cães.

Foram notificados alguns casos de sobredosagem com ezetimiba; a maioria não foi associada a experiências adversas. As experiências adversas notificadas não foram graves. Em caso de sobredosagem, devem usar-se medidas sintomáticas e de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.7 Aparelho Cardiovascular. Antidislipidémicos. Outros agentes modificadores dos lípidos, Código ATC: C10A X09

Mecanismo de ação

Ezetimiba pertence a uma nova classe de compostos hipolipemiantes que inibem de modo seletivo a absorção intestinal de colesterol e esteróis vegetais relacionados. Ezetimiba é ativo por via oral e possui um mecanismo de ação diferente dos mecanismos das outras classes de compostos hipocolesterolemiantes (p. ex., estatinas, quelantes dos ácidos biliares [resinas], derivados do ácido fíbrico e estanois vegetais). O alvo molecular da ezetimiba é o transportador esteroI, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que é o responsável pela absorção intestinal do colesterol e de fitoesteróis.

A ezetimiba fixa-se na bordadura em escova do intestino delgado e inibe a absorção de colesterol, conduzindo a uma diminuição do aporte de colesterol intestinal para o fígado; as estatinas diminuem a síntese hepática de colesterol e, em conjunto, estes diferentes mecanismos originam uma redução complementar do colesterol. Num estudo clínico com duração de 2 semanas realizado em 18 doentes hipercolesterolémicos, ezetimiba inibiu a absorção intestinal de colesterol em cerca de 54 %, em comparação com o placebo.

Efeitos farmacodinâmicos

Foram realizados vários estudos pré-clínicos para determinar a seletividade da ezetimiba na inibição da absorção de colesterol. A ezetimiba inibiu a absorção de colesterol- ^{14}C , sem qualquer efeito na absorção de triglicéridos, ácidos gordos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol, ou das vitaminas lipossolúveis A e D.

Os estudos epidemiológicos demonstraram que a morbidade e mortalidade cardiovascular variam diretamente com o nível de C-total e C-LDL e, inversamente, com o nível de C-HDL.

A administração de ezetimiba com uma estatina é efetiva na redução do risco de eventos cardiovasculares em doentes com doença coronária e antecedentes de SCA.

Eficácia e segurança clínicas

Em estudos clínicos controlados, ezetimiba em monoterapia ou em administração concomitante com uma estatina, reduziu significativamente o colesterol total (C-total), o colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL), apolipoproteína B (Apo B), e triglicéridos (TG) e aumentou o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL) em doentes com hipercolesterolemia.

Hipercolesterolemia Primária

Num estudo com duração de 8 semanas, em dupla ocultação, controlado com placebo, realizado em 769 doentes com hipercolesterolemia, já a tomar estatina em monoterapia, que não atingiram o alvo de C-LDL (2,6 a 4,1 mmol/l [100 a 160 mg/dl], dependendo dos valores iniciais) definidos pelo National Cholesterol Education Program (NCEP), foram aleatoriamente distribuídos para tomar 10 mg de ezetimiba ou placebo, adicionalmente à terapêutica em curso com estatina.

Dos doentes tratados com estatina, que no início não tinham atingido o alvo de C-LDL (~82 %),

significativamente mais doentes distribuídos aleatoriamente para o grupo de ezetimiba atingiram o alvo de C-LDL na avaliação final do estudo em comparação com os doentes distribuídos aleatoriamente para o grupo do placebo, respetivamente, 72% e 19%. As diminuições de C-LDL correspondentes foram significativamente diferentes (25% e 4% para ezetimiba versus placebo, respetivamente). Além disso, a ezetimiba, adicionada à terapêutica em curso com estatina, diminuiu significativamente o C-total, Apo B, os TG,

e aumentou o C-HDL, em comparação com o placebo. Ezetimiba ou o placebo, adicionados à terapêutica com estatina, reduziram a mediana da proteína C-reativa, respetivamente, em cerca de 10 % ou 0 %, relativamente ao valor inicial.

Em dois estudos, com duração de 12 semanas, em dupla ocultação, de distribuição aleatória, controlados por placebo, realizados em 1719 doentes com hipercolesterolemia primária, ezetimiba 10 mg reduziu significativamente o C-total (13%), C-LDL (19%), Apo B (14%), e os TG (8%) e aumentou o C-HDL (3%) em comparação com o placebo. Além disso, ezetimiba não interferiu nas concentrações plasmáticas das vitaminas lipossolúveis A, D, e E, não afetou o tempo de protrombina, e, como outros fármacos hipolipemiantes, não afetou a produção das hormonas esteroides do córtex suprarrenal.

Num estudo clínico (ENHANCE) multicêntrico, controlado, em dupla ocultação, 720 doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram distribuídos aleatoriamente para receber 10 mg de ezetimiba em associação com 80 mg de sinvastatina (n=357) ou 80 mg de sinvastatina isoladamente (n=363) durante dois anos. O objetivo principal do estudo era investigar o efeito da terapêutica de associação ezetimiba/sinvastatina na espessura da íntima-média carotídea em comparação com a sinvastatina em monoterapia. Ainda não foi demonstrado o impacto deste marcador substituto na morbilidade e mortalidade cardiovascular.

O parâmetro de avaliação final, a alteração média na espessura da íntima-média carotídea de todos os seis segmentos da carótida, não diferiu significativamente (p=0,29) entre os dois grupos de tratamento como avaliado por ultrassonografia modo-B. Com 10 mg de ezetimiba em associação com 80 mg de sinvastatina ou 80 mg de sinvastatina isoladamente, a espessura da íntima-média carotídea aumentou respetivamente, 0,0111 mm e 0,0058 mm, durante o período de dois anos de duração do estudo (valores iniciais médios da espessura da íntima-média carotídea, respetivamente 0,68 mm e 0,69 mm).

Ezetimiba a 10 mg em associação com 80 mg de sinvastatina diminuíram o C-LDL, C-total, Apo B e TG significativamente mais do que sinvastatina a 80 mg. A percentagem de aumento do C-HDL foi idêntica nos dois grupos de tratamento. As reações adversas notificadas para 10 mg de ezetimiba em associação com 80 mg de sinvastatina foram consistentes com o seu perfil de segurança conhecido.

População Pediátrica

Num estudo controlado, multicêntrico, em dupla ocultação, 138 doentes (59 rapazes e 79 raparigas), dos 6 aos 10 anos de idade (idade média 8,3 anos) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe) ou não familiar, com valores iniciais de C-LDL entre 3,74 e 9,92 mmol/l foram distribuídos aleatoriamente para os grupos de ezetimiba 10 mg ou placebo durante 12 semanas.

Na avaliação da semana 12, ezetimiba diminuiu significativamente o C-total (- 21% vs. 0%), C-LDL (-28% vs. -1%), Apo B (-22% vs. -1%), e o C-não HDL (-26% vs. 0%) em

comparação com o grupo placebo. Os resultados dos dois grupos de tratamento foram idênticos para os TG e C-HDL (-6% vs. +8%, e +2% vs. +1%, respetivamente).

Num estudo controlado, multicêntrico, em dupla ocultação, 142 rapazes (estádio Tanner II e superior) e 106 raparigas pós-menarca, dos 10 aos 17 anos de idade (idade média 14,2 anos) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe), com valores iniciais de C-LDL entre 4,1 e 10,4 mmol/l foram distribuídos aleatoriamente para os grupos de ezetimiba 10 mg administrado concomitantemente com sinvastatina (10, 20 ou 40 mg) ou sinvastatina (10, 20 ou 40 mg) em monoterapia durante 6 semanas, ezetimiba administrado concomitantemente com 40 mg de sinvastatina ou 40 mg de sinvastatina em monoterapia durante as próximas 27 semanas e a partir daí, em extensão aberta, a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina (10, 20 ou 40 mg) durante 20 semanas.

Na Semana 6, ezetimiba administrado concomitantemente com sinvastatina (todas as dosagens) diminuiu significativamente o C-total (38% vs. 26%), C-LDL (49% vs. 34%), Apo B (39% vs. 27%) e o C-não HDL (47% vs. 33%) em comparação com a sinvastatina em monoterapia (todas as dosagens). Os resultados dos dois grupos de tratamento foram idênticos para os TG e C-HDL (-17% vs. -12% e +7% vs. +6%, respetivamente). Na Semana 33, os resultados foram consistentes com os observados na Semana 6 e significativamente mais doentes a receber ezetimiba e 40 mg de sinvastatina (62%) alcançaram o objetivo ideal do NCEP AAP (<2,8 mmol/l [110 mg/dl]) para o C-LDL em comparação com os que receberam 40 mg de sinvastatina (25%). Na Semana 53, o fim da extensão aberta, foram mantidos os efeitos nos parâmetros lipídicos.

A segurança e eficácia de ezetimiba administrado concomitantemente com doses de sinvastatina superiores a 40 mg por dia não foram estudadas em doentes pediátricos dos 10 aos 17 anos de idade. A segurança e eficácia de ezetimiba administrado concomitantemente com sinvastatina não foram estudadas em doentes pediátricos <10 anos de idade. A eficácia a longo prazo da terapêutica com ezetimiba em doentes com idade inferior a 17 anos não foi estudada para a redução da morbidade e mortalidade na idade adulta.

Prevenção de Eventos Cardiovasculares

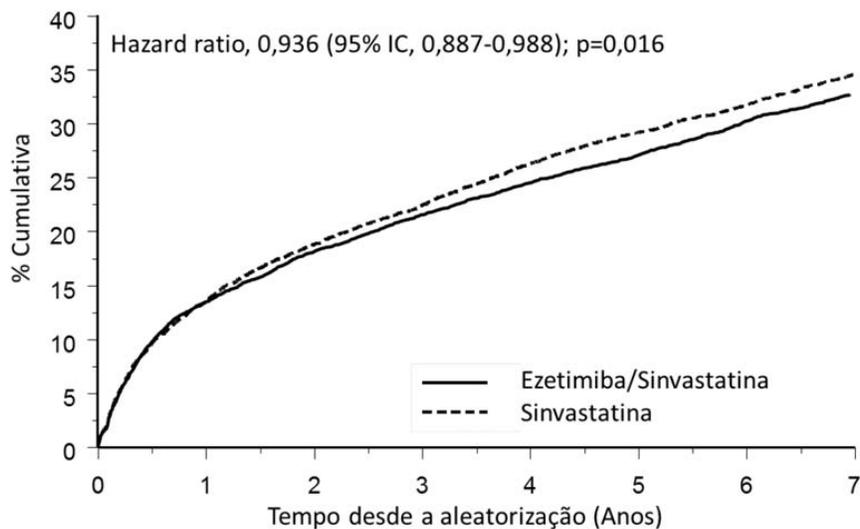
O IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) foi um estudo multicêntrico, com distribuição aleatória, em dupla ocultação, com comparador ativo no qual foram envolvidos 18.144 doentes até 10 dias após internamento por síndrome coronária aguda (SCA; seja enfarte agudo do miocárdio [EAM] ou angina instável [AI]). Os doentes tinham um C-LDL ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) no momento da SCA caso não estivessem a tomar terapêutica hipolipemiante, ou ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) caso estivessem a tomar terapêutica hipolipemiante. Todos os doentes foram aleatorizados na razão 1:1 para receber ezetimiba 10 mg + sinvastatina 40 mg (n=9067) ou sinvastatina 40 mg (n=9077) e seguidos durante uma mediana de 6,0 anos.

Os doentes tinham uma média de idades de 63,6 anos; 76% eram do sexo masculino, 84% eram caucasianos, e 27% eram diabéticos. O valor médio de C-LDL na altura do evento que qualificava para o estudo foi de 80 mg/dl (2,1 mmol/l) para os doentes em terapêutica hipolipemiante (n=6390) e 101 mg/dl (2,6 mmol/l) para aqueles sem terapêutica hipolipemiante prévia (n=11594). 34% dos doentes estavam em tratamento com estatinas antes do internamento pelo evento que os qualificou para o estudo. Ao fim de um ano, o C-LDL médio dos doentes que continuaram a terapêutica foi de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) para o grupo de ezetimiba + sinvastatina e 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) para o grupo da sinvastatina em monoterapia. Os valores lipídicos foram geralmente obtidos nos doentes que continuaram na terapêutica em estudo.

O parâmetro de avaliação primário combinado consistia em morte cardiovascular, eventos coronários major (definidos como EAM não fatal, angina instável documentada que requereu internamento, ou qualquer procedimento de revascularização coronária que tenha ocorrido pelo menos 30 dias após a aleatorização do tratamento) e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal. O estudo demonstrou que o tratamento com ezetimiba quando adicionada a uma estatina originou um benefício adicional na redução do parâmetro de avaliação primário combinado de morte cardiovascular, eventos coronários major e AVC não fatal, em comparação com a sinvastatina isoladamente (redução do risco relativo de 6,4%, $p=0,016$). O parâmetro de avaliação primário ocorreu em 2572 dos 9067 doentes (Taxa de Kaplan-Meier [KM] a 7 anos de 32,72%) no grupo de ezetimiba + sinvastatina e 2742 dos 9077 doentes (Taxa de Kaplan-Meier [KM] a 7 anos de 34,67%) no grupo de sinvastatina isoladamente (ver Figura 1 e Tabela 1). É esperado que este benefício adicional seja semelhante na administração concomitante com outras estatinas efetivas na redução do risco de eventos cardiovasculares. A mortalidade total não foi alterada neste grupo de alto risco (ver Tabela 1).

Houve um benefício global para todos os tipos de AVC; no entanto, houve um ligeiro aumento não significativo de AVC hemorrágico no grupo de ezetimiba + sinvastatina comparativamente com a sinvastatina em monoterapia (ver Tabela 1). Não foi avaliado o risco de AVC hemorrágico para a ezetimiba administrada concomitantemente com estatinas de alta potência em estudos de longa duração.

O efeito do tratamento com ezetimiba + sinvastatina foi geralmente consistente com o global dos resultados em diversos subgrupos, incluindo sexo, idade, raça, história clínica de diabetes mellitus, valores lipídicos basais, terapêutica prévia com estatina, AVC prévio e hipertensão.



Indivíduos em risco		0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimiba/Sinvastatina		9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Sinvastatina		9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Figura 1: Efeito de Ezetimiba + Sinvastatina no parâmetro de avaliação primário combinado de morte cardiovascular, eventos coronários major e AVC não fatal

Tabela 1. Eventos Cardiovasculares Major por Grupo de Tratamento em todos os Doentes Aleatorizados no IMPROVE-IT

Parâmetro	Ezetimiba 10 mg + Sinvastatina 40 mg ^a (N=9067)		Sinvastatina 40 mg ^b (N=9077)		Hazard Ratio (95% CI)	Valor-p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Parâmetro de Avaliação de Eficácia Primário Combinado						
(Morte cardiovascular, eventos coronários major e AVC não fatal)	2572	32.72 %	2742	34.67%	0.936 (0.887, 0.988)	0.016
Parâmetros de Avaliação de Eficácia Secundários Combinados						
Morte por DC, EAM não fatal, revascularização coronária	1322	17.52%	1448	18.88%	0.912 (0.847, 0.983)	0.016

urgente após 30 dias						
Evento coronário major, AVC não fatal, morte (todas as causas)	3089	38.65%	3246	40.25%	0.948 (0.903, 0.996)	0.035
Morte cardiovascular, EAM não fatal, angina instável que requereu internamento, qualquer revascularização, AVC não fatal	2716	34.49%	2869	36.20%	0.945 (0.897, 0.996)	0.035
Componentes do Parâmetro de Avaliação Primário Combinado e Parâmetros de Eficácia Seleccionada (primeiras ocorrências do evento especificado a qualquer momento)						
Morte Cardiovascular	537	6.89%	538	6.84%	1.000 (0.887, 1.127)	0.997
Evento Coronário Major:						
EAM não fatal	945	12.77%	1083	14.41%	0.871 (0.798, 0.950)	0.002
Angina instável que requereu internamento	156	2.06%	148	1.92%	1.059 (0.846, 1.326)	0.618
Revascularização coronária após 30 dias	1690	21.84%	1793	23.36%	0.947 (0.886, 1.012)	0.107
AVC não fatal	245	3.49%	305	4.24%	0.802 (0.678, 0.949)	0.010
Todos os EAM (fatais e não fatais)	977	13.13%	1118	14.82%	0.872 (0.800, 0.950)	0.002
Todos os AVC (fatais e não fatais)	296	4.16%	345	4.77%	0.857 (0.734, 1.001)	0.052
AVC não hemorrágico ^d	242	3.48%	305	4.23%	0.793 (0.670,	0.007

					0.939)	
AVC hemorrágico	59	0.77 %	43	0.59 %	1.377 (0.930, 2.040)	0.110
Morte por qualquer causa	1215	15.36 %	1231	15.28 %	0.989 (0.914, 1.070)	0.782

^a 6% tiveram titulação da dose para ezetimiba 10 mg + sinvastatina 80 mg.

^b 27% tiveram titulação da dose para sinvastatina 80 mg.

^c Taxa de Kaplan-Meier a 7 anos.

^d inclui AVC isquémico ou AVC de tipo indeterminado.

Prevenção de Eventos Vasculares Major na Doença Renal Crónica (DRC)

O estudo de proteção cardiovascular e renal (SHARP – Study of Heart and Renal Protection) foi um estudo multinacional, com distribuição aleatória, controlado com placebo, em dupla ocultação realizado em 9438 doentes com doença renal crónica, dos quais um terço fazia diálise no início do estudo. Um total de 4650 doentes foram alocados a uma associação fixa de ezetimiba 10 mg com sinvastatina 20 mg e 4620 doentes a placebo, durante um período de acompanhamento mediano de 4,9 anos. Os doentes tinham uma média de idades de 62 anos e 63% eram do sexo masculino, 72% caucasianos, 23% diabéticos e, para aqueles que não estavam em diálise, a taxa média estimada de filtração glomerular era de 26,5 ml/min/1,73 m². Não existiram critérios de elegibilidade lipídicos. O valor inicial médio de C-LDL era 108 mg/dl. Após um ano, o C-LDL reduziu 26% no braço de tratamento com sinvastatina em monoterapia relativamente ao placebo e 38% com ezetimiba 10 mg em associação com sinvastatina 20 mg, análise que incluiu doentes que já não tomavam a medicação em estudo.

A comparação primária especificada no protocolo SHARP era análise por intenção de tratar de “eventos vasculares major” (EVM; definidos como EAM não fatal ou morte cardíaca, AVC ou qualquer procedimento de revascularização) apenas naqueles doentes inicialmente distribuídos aleatoriamente para os grupos de ezetimiba em associação com sinvastatina (n=4193) ou placebo (n=4191). As análises secundárias incluíram o mesmo composto analisado para a coorte de doentes completa (no início do estudo ou no ano 1) para ezetimiba em associação com sinvastatina (n=4650) ou placebo (n=4620) assim como para os componentes individuais deste composto.

A análise do parâmetro de avaliação primário demonstrou que ezetimiba em associação com sinvastatina reduziu significativamente o risco de eventos vasculares major (749 doentes com eventos no grupo placebo vs. 639 no grupo de ezetimiba em associação com sinvastatina), com uma redução do risco relativo de 16% (p=0,001).

No entanto, o desenho deste estudo não permitiu avaliar a contribuição individual do componente ezetimiba na eficácia para reduzir significativamente o risco de eventos vasculares major em doentes com DRC.

Os componentes individuais de EVM em todos os doentes distribuídos aleatoriamente estão representados na Tabela 2. Ezetimiba em associação com sinvastatina reduziu significativamente o risco de AVC e qualquer revascularização, com diferenças numéricas não significativas de favorecimento de ezetimiba em associação com sinvastatina para EAM não fatal e morte cardíaca.

Tabela 2. Eventos Vasculares Major por Grupo de Tratamento em todos os doentes distribuídos aleatoriamente no estudo SHARP^a

Resultado	Ezetimiba 10 mg em associação com sinvastatina 20 mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	Razão de Risco (95% IC)	Valor P
Eventos Vasculares Major	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
EAM 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 AVC	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
AVC não Hemorrágico	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
AVC 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 Major (EAM) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

a Análise por intenção de tratar em todos os doentes do estudo SHARP distribuídos aleatoriamente para ezetimiba em associação com sinvastatina ou placebo, quer no início do estudo quer no ano 1.

b AAM; definidos como composto de EAM não fatal, morte coronária, AVC não hemorrágico, ou qualquer revascularização.

A redução absoluta no colesterol LDL alcançada com ezetimiba em associação com sinvastatina foi menor nos doentes com valores iniciais de C-LDL baixos (<2,5 mmol/l) e nos doentes em diálise no início do estudo do que em outros doentes, e a correspondente redução do risco nestes dois grupos foi atenuada.

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

Um estudo com duração de 12 semanas, em dupla ocultação, com distribuição aleatória, envolveu 50 doentes com diagnóstico clínico e/ou genotípico de HFHo em tratamento com atorvastatina ou sinvastatina (40 mg) com ou sem aferese das LDL concomitante. Ezetimiba, administrado concomitantemente com atorvastatina (40 ou 80 mg) ou sinvastatina (40 ou 80 mg), reduziu significativamente o C-LDL em cerca de 15% em comparação com o aumento da dose de sinvastatina ou atorvastatina em monoterapia, de 40 para 80 mg.

Estenose Aórtica

O estudo "Simvastatin and Ezetimibe for the treatment of Aortic Stenosis (SEAS)" foi um estudo multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com placebo com a duração média de 4,4 anos realizado em 1873 doentes com estenose aórtica assintomática (EA), documentada por Doppler – medição do pico de velocidade do fluxo aórtico, no intervalo de 2,5 a 4,0 m/s. Apenas foram incluídos doentes que se considerou não necessitarem de tratamento com estatina para redução do risco de doença cardiovascular aterosclerótica. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente na proporção de 1:1 para receber placebo ou a administração concomitante de 10 mg de sinvastatina e 40 mg de sinvastatina por dia.

O parâmetro de avaliação final primário foi composto por acontecimentos cardiovasculares major que consistiam de morte cardiovascular, cirurgia de substituição da válvula aórtica, insuficiência cardíaca congestiva como resultado da progressão do EA, enfarte do miocárdio não-fatal, bypass aorto-coronário por enxerto (CABG), intervenção coronária percutânea (ICP), internamento por angina instável e acidente vascular cerebral não-hemorragico. Os parâmetros de avaliação final secundários essenciais foram compostos por subgrupos de categorias de acontecimentos do parâmetro de avaliação final primário.

Em comparação com o placebo, ezetimiba 10 mg + sinvastatina 40 mg não reduziu significativamente o risco de acontecimentos cardiovasculares major. O resultado primário ocorreu em 333 doentes (35,3%) no grupo da ezetimiba + sinvastatina e em 355 doentes (38,2%) no grupo do placebo (taxa de risco no grupo ezetimiba + sinvastatina; 0,96; intervalo de confiança 95%, 0,83 a 1,12; $p=0,59$). Foi realizada a substituição da válvula aórtica em 267 doentes (28,3%) no grupo da ezetimiba + sinvastatina e em 278 doentes (29,9%) no grupo do placebo (taxa de risco; 1,00; IC 95%, 0,84 a 1,18; $p=0,97$). Um número inferior de doentes teve acontecimentos cardiovasculares isquémicos no grupo da ezetimiba + sinvastatina ($n=148$) do que no grupo do placebo ($n=187$) (taxa de risco; 0,78; IC 95%, 0,63 a 0,97; $p=0,02$), principalmente devido ao menor número de doentes que foram submetidos a bypass aorto-coronário por enxerto.

Ocorreu mais frequentemente cancro no grupo da ezetimiba + sinvastatina (105 versus 70, $p=0,01$).

A relevância clínica desta observação é incerta visto que no ensaio SHARP, de maiores dimensões, o número total de doentes com qualquer incidente de cancro (438 no grupo ezetimiba + sinvastatina versus 439 no grupo placebo) não diferiu. Adicionalmente, no

estudo IMPROVE-IT o número total de doentes com qualquer novo evento maligno (853 no grupo ezetimiba + sinvastatina versus 863 no grupo da sinvastatina) não diferiu significativamente e, como tal, o resultado do ensaio SEAS não pôde ser confirmado pelo SHARP ou pelo IMPROVE-IT.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e amplamente conjugada para formar um glucuronido fenólico farmacologicamente ativo (glucuronido de ezetimiba). A média das concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) ocorre no período de 1 a 2 horas para o glucuronido de ezetimiba e no período de 4 a 12 horas para a ezetimiba. A biodisponibilidade absoluta da ezetimiba não pode ser determinada, uma vez que o composto é virtualmente insolúvel em meio aquoso apropriado para injeção.

A administração concomitante de alimentos (refeições ricas em gorduras ou sem gorduras) não teve qualquer efeito na biodisponibilidade oral da ezetimiba, quando administrada como comprimidos de 10 mg de ezetimiba. Ezetimiba Farmoz pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

Ezetimiba e glucuronido de ezetimiba ligam-se às proteínas plasmáticas humanas, respetivamente, em 99,7 % e 88 a 92 %.

Biotransformação

A ezetimiba é metabolizada principalmente no intestino delgado e no fígado através da conjugação em glucuronido (reação de fase II) com subsequente excreção biliar. Em todas as espécies estudadas foi observado um metabolismo oxidativo mínimo (reação de fase I). A ezetimiba e o glucuronido de ezetimiba são os principais compostos derivados do fármaco detetados no plasma, constituindo aproximadamente 10 a 20 % e 80 a 90 % do fármaco total no plasma, respetivamente. Tanto a ezetimiba como o glucuronido de ezetimiba são eliminados lentamente do plasma, evidenciando-se significativa recirculação entero-hepática. A semivida da ezetimiba e do glucuronido de ezetimiba é de aproximadamente 22 horas.

Eliminação

Após administração oral de ¹⁴C-ezetimiba (20 mg) a seres humanos, a ezetimiba total representou aproximadamente 93 % da radioatividade total no plasma. Durante um período de colheita de 10 dias, aproximadamente 78 % e 11 % da radioatividade administrada foram detetados, respetivamente, nas fezes e na urina. Após 48 horas, os níveis de radioatividade não eram detetáveis no plasma.

Populações Especiais:

População Pediátrica

A farmacocinética da ezetimiba é semelhante em crianças com idade ≥ 6 anos e adultos. Não existem disponíveis dados farmacocinéticos da população pediátrica com idade <6 anos. A experiência clínica em doentes pediátricos e adolescentes inclui doentes com HFHo ou HFHe.

Idosos

As concentrações plasmáticas de ezetimiba total são cerca de 2 vezes superiores nos idosos (≥ 65 anos) em relação às dos jovens (18 a 45 anos). A redução do C-LDL e o perfil de segurança são comparáveis entre os indivíduos idosos e jovens tratados com ezetimiba. Consequentemente, não é necessário qualquer ajuste posológico nos idosos.

Compromisso Hepático

Após a administração de uma dose única de 10 mg de ezetimiba, a AUC média para a ezetimiba total sofreu um aumento de aproximadamente 1,7 vezes em doentes com compromisso hepático ligeiro (pontuação de 5 ou 6 na escala de Child Pugh), em comparação com os indivíduos saudáveis. Num estudo com duração de 14 dias, com doses múltiplas (10 mg por dia) realizado em doentes com compromisso hepático moderado (pontuação entre 7 e 9 na escala de Child Pugh), a AUC média para a ezetimiba total sofreu um aumento de aproximadamente 4 vezes no Dia 1 e no Dia 14, em comparação com os indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso hepático ligeiro. Devido aos efeitos desconhecidos da exposição aumentada à ezetimiba em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (pontuação > 9 na escala de Child Pugh), ezetimiba não é recomendado nestes doentes (ver secção 4.4).

Compromissorenal

Após a administração de uma dose única de 10 mg de ezetimiba a doentes com doença renal grave ($n=8$; ClCr média ≤ 30 ml/min/1,73 m²), a AUC média para a ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vezes, em comparação com os indivíduos saudáveis ($n=9$). Este resultado não é considerado clinicamente significativo. Não é necessário ajuste posológico nos doentes com compromisso renal.

Um outro doente envolvido neste estudo (transplantado renal e polimedicado, incluindo ciclosporina) apresentou uma exposição 12 vezes superior a ezetimiba total).

Género

As concentrações plasmáticas para a ezetimiba total são ligeiramente superiores (aproximadamente 20 %) nas mulheres em relação aos homens. A redução no C-LDL e o perfil de segurança são comparáveis entre homens e mulheres tratados com ezetimiba. Consequentemente, não é necessário ajuste posológico com base no género.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade crónica da ezetimiba realizados em animais, não identificaram quaisquer órgãos alvos para efeitos tóxicos. Nos cães tratados durante quatro semanas

com ezetimiba ($\geq 0,03$ mg/kg/dia), a concentração de colesterol na vesícula biliar aumentou entre 2,5 a 3,5 vezes. Contudo, num estudo com duração de um ano em que se administrou a cães uma dose de 300 mg/kg/dia, não se observou aumento da incidência de colelitíase ou outros efeitos hepatobiliares. Desconhece-se a relevância destes resultados para a espécie humana. Não se pode excluir um risco litogénico associado ao uso terapêutico de ezetimiba.

Em estudos de administração concomitante de ezetimiba e estatinas, os efeitos tóxicos observados foram essencialmente os normalmente associados às estatinas. Alguns dos efeitos tóxicos foram mais pronunciados do que os observados durante o tratamento com estatinas isoladamente. Este facto é atribuído às interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas da terapêutica de administração concomitante. Tais interações não ocorreram nos estudos clínicos. Ocorreram miopatias em ratos apenas após exposição a doses várias vezes superiores à dose terapêutica humana (aproximadamente 20 vezes superior ao valor de AUC para as estatinas e 500 a 2000 vezes superior ao valor de AUC dos metabolitos ativos).

Numa série de ensaios in vivo e in vitro, ezetimiba administrado isoladamente ou em administração concomitante com estatinas, não evidenciou potencial genotóxico. Os testes de carcinogenicidade a longo prazo da ezetimiba foram negativos.

A ezetimiba não afetou a fertilidade de ratos macho ou fêmea, não foi teratogénica em ratos ou coelhos, e não afetou o desenvolvimento pré-natal ou pós-natal. A ezetimiba atravessou a barreira placentária em ratos e coelhos fêmeas grávidas aos quais se administraram doses múltiplas de 1000 mg/kg/dia. A administração concomitante de ezetimiba e estatinas não foi teratogénica em ratos. Em coelhos fêmeas grávidas foi observado um pequeno número de deformações esqueléticas (fusão de vértebras torácicas e caudais, redução do número de vértebras caudais). A administração concomitante de ezetimiba com lovastatina causou efeitos embrioletais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Hipromelose
Croscarmelose sódica
Laurilsulfato de sódio
Celulose microcristalina
Fumarato sódico de estearilo

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 14, 28, 50, 56, 100 ou 300 comprimidos em blisters de PVC/PE/PVdC-Alu.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal S.A.
Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO