

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz, 10 mg + 10 mg, comprimidos  
Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz, 20 mg + 10 mg, comprimidos  
Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz, 40 mg + 10 mg, comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de ezetimiba e 10 mg, 20 mg ou 40 mg de sinvastatina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido de 10 mg + 10 mg contém 60,415 mg de lactose mono-hidratada e 6,835 mg de lactose anidra.

Cada comprimido de 20 mg + 10 mg contém 81,820 mg de lactose mono-hidratada e 62,680 mg de lactose anidra.

Cada comprimido de 40 mg + 10 mg contém 124,630 mg de lactose mono-hidratada e 174,370 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos brancos e oblongos.

Comprimidos brancos, oblongos e com ranhura numa das faces.

Comprimidos brancos e oblongos.

A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção de Eventos Cardiovasculares

Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz está indicado na redução do risco de eventos cardiovasculares (ver secção 5.1) em doentes com doença coronária (DC) e antecedentes de síndrome coronário agudo (SCA), previamente em tratamento com uma estatina ou não.

Hipercolesterolemia

Sinvastatina + Ezetimiba está indicado como terapêutica adjuvante da dieta para utilização em doentes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou hiperlipidemia mista, quando for adequada a utilização de uma associação medicamentosa:

- doentes não controlados de forma apropriada com uma estatina em monoterapia
- doentes já em tratamento com uma estatina e ezetimiba

#### Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

Sinvastatina + Ezetimiba está indicado como terapêutica adjuvante da dieta em doentes com HFHo. Os doentes podem também receber tratamentos adjuvantes adicionais (p. ex., aferese das lipoproteínas de baixa densidade [LDL]).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

##### Hipercolesterolemia

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

A via de administração é oral. O intervalo posológico de Sinvastatina + Ezetimiba é de 10/10 mg/dia a 80/10 mg/dia, à noite. A dose habitual é de 20/10 mg/dia ou 40/10 mg/dia, administrada em dose única, à noite. A dose de 80/10 mg é apenas recomendada em doentes com hipercolesterolemia grave e em risco elevado de complicações cardiovasculares que não tenham atingido os seus objetivos terapêuticos com as doses inferiores e quando é esperado que os benefícios superem os potenciais riscos (ver secção 4.4 e 5.1). Ao iniciar a terapêutica ou ao fazer ajustamentos da dose, devem ter-se em consideração o nível de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL) do doente, o risco para doença coronária e a resposta à terapêutica hipocolesterolemiantes em curso.

A dose de Sinvastatina + Ezetimiba deve ser individualizada com base na eficácia conhecida das diferentes dosagens de Sinvastatina + Ezetimiba (ver secção 5.1, Tabela 1) e na resposta à terapêutica hipocolesterolemiantes. Os ajustamentos posológicos, se necessários, devem ser feitos em intervalos não inferiores a 4 semanas. Sinvastatina + Ezetimiba pode ser administrado com ou sem alimentos. O comprimido não deve ser partido.

##### Doentes com Doença Coronária e antecedentes de SCA

No estudo IMPROVE-IT (estudo da redução do risco de eventos cardiovasculares), a dose inicial foi 40 mg + 10 mg uma vez por dia à noite. Só é recomendada a dose de 80 mg + 10 mg quando é esperado que os benefícios superem os potenciais riscos.

##### Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica

A posologia inicial recomendada para doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de Sinvastatina + Ezetimiba 40/10 mg/dia à noite. Só é recomendada a dose de 80/10 mg quando é esperado que os benefícios superem os potenciais riscos (ver acima; secções 4.3 e 4.4). Sinvastatina + Ezetimiba pode ser usado como adjuvante de outras terapêuticas hipocolesterolemiantes (p. ex: aferese das LDL) nestes doentes ou quando não estiverem disponíveis tais terapêuticas.

Em doentes a tomar lomitapida concomitantemente com Sinvastatina + Ezetimiba, a dose de Sinvastatina + Ezetimiba não pode exceder 40/10 mg/dia (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

##### Administração concomitante com outros medicamentos

Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 4 horas após a administração de um quelante do ácido biliar.

Em doentes a tomar amiodarona, amlodipina, verapamilo, diltiazem ou medicamentos que contenham elbasvir ou grazoprevir concomitantemente com Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz, a dose de Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz não deve exceder 20 mg + 10 mg/dia (ver secções 4.4 e 4.5).

Em doentes a tomar doses hipolipemiantes ( $\geq 1\text{g}/\text{dia}$ ) de niacina concomitantemente com Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz, a dose de Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz não deve exceder 20 mg + 10 mg/dia (ver secções 4.4 e 4.5).

#### 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.

Adolescentes  $\geq 10$  anos de idade (estado púbere: rapazes no estadio de Tanner II ou superior e raparigas com pelo menos um ano pós-menarca): a experiência clínica em doentes pediátricos e adolescentes (com idade compreendida entre 10-17 anos) é limitada. A dose inicial habitual recomendada é de 10 mg + 10 mg, uma vez por dia, à noite. O intervalo posológico recomendado é de 10 mg + 10 mg a um máximo de 40 mg + 10 mg/dia (ver secções 4.4 e 5.2).

Crianças  $< 10$  anos de idade: Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz não está recomendado em crianças com idade inferior a 10 anos por serem insuficientes os dados de segurança e eficácia (ver secção 5.2). A experiência em crianças pré-púberes é limitada.

#### Compromisso Hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (pontuação entre 5 e 6 na escala de Child-Pugh). O tratamento com Sinvastatina + 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).

#### Compromisso Renal

Não deve ser necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular estimada  $\geq 60 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ). Em doentes com doença renal crónica e taxa de filtração glomerular estimada  $< 60 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  a dose recomendada de Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz é de 20 mg + 10 mg uma vez por dia, à noite (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2). Doses mais elevadas devem ser implementadas com precaução.

#### Modo de administração

Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz destina-se a administração oral. Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz pode ser administrado como uma dose única à noite.

### 4.3 Contraindicações

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

Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

Doença hepática ativa ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas.

Administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (fármacos que aumentam a AUC em aproximadamente 5 vezes ou mais) (p. ex. itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do VIH (p. ex: nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona e medicamentos contendo cobicistato) (ver secções 4.4 e 4.5).

Administração concomitante de gemfibrozil, ciclosporina ou danazol (ver secções 4.4 e 4.5).

Administração concomitante de lomitapida com doses > 40 mg + 10 mg de Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz, em doentes com HFHo (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Miopatia/Rabdomiólise

Na experiência pós-comercialização com ezetimiba, foram notificados casos de miopatia e rabdomiólise. A maioria dos doentes que desenvolveu rabdomiólise estava a tomar uma estatina concomitantemente com a ezetimiba. No entanto, a rabdomiólise 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 rabdomiólise.

Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz contém sinvastatina. A sinvastatina, tal como os outros inibidores da redutase da HMG-CoA, provoca ocasionalmente miopatia que se manifesta como dor, sensibilidade ou fraqueza musculares, associada a elevações de creatinaquinase (CK) correspondentes a mais de 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN). Por vezes a miopatia toma a forma de rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda secundária a mioglobinúria, tendo ocorrido raramente casos de morte. O risco de miopatia é aumentado pelos elevados níveis de atividade inibidora da redutase da HMG-CoA no plasma (i.e., elevados níveis plasmáticos de sinvastatina e de ácido de sinvastatina), os quais podem ser devido, em parte, à interação de medicamentos que interferem com o metabolismo da sinvastatina e/ou as vias transportadoras (ver secção 4.5).

Tal como com os outros inibidores da redutase da HMG-CoA, o risco de miopatia/rabdomiólise depende da dose de sinvastatina. Numa base de dados de ensaios clínicos, com 41.413 doentes tratados com sinvastatina, 24.747 (aproximadamente 60 %) dos quais foram incluídos em estudos com um período de acompanhamento mediano de pelo menos 4 anos, a incidência de miopatia foi, aproximadamente, de 0,03 %, 0,08 % e 0,61 % com 20, 40 e 80 mg/dia, respetivamente. Nestes ensaios, os doentes foram cuidadosamente monitorizados, tendo sido excluídos alguns medicamentos com interação.

Num ensaio clínico no qual doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio foram tratados com sinvastatina 80 mg/dia (acompanhamento médio de 6,7 anos), a incidência de miopatia foi de, aproximadamente, 1,0% em comparação com 0,02% nos doentes a tomar 20 mg/dia. Cerca de metade destes casos de miopatia ocorreram durante o primeiro ano de tratamento. A incidência de miopatia durante

cada ano de tratamento subsequente foi de aproximadamente 0,1%. (ver secções 4.8 e 5.1).

O risco de miopatia é maior em doentes a tomar Sinvastatina + Ezetimiba 80 mg + 10 mg, em comparação com outras terapêuticas com base em estatinas com eficácia semelhante na redução do C-LDL. Como tal, a dose de 80 mg + 10 mg de Sinvastatina + Ezetimiba só deve ser utilizada em doentes com hipercolesterolemia grave e em risco elevado de complicações cardiovasculares que não tenham atingido os seus objetivos terapêuticos com as doses inferiores e quando é esperado que os benefícios superem os potenciais riscos. Em doentes a tomar Sinvastatina + Ezetimiba 80 mg + 10 mg que necessitem ser tratados com um medicamento que tenha interação medicamentosa, deve ser utilizada uma dose mais baixa de Sinvastatina + Ezetimiba ou um regime alternativo com base em estatinas que tenha um menor potencial de interações medicamentosas (ver abaixo Medidas para reduzir o risco de miopatia causado pelas interações medicamentosas e secções 4.2, 4.3 e 4.5).

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/sinvastatina 10/40 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  $\geq 10$  vezes o LSN ou duas observações consecutivas de CK  $\geq 5$  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  $\geq 10$  vezes o LSN com evidência de lesão renal, duas observações consecutivas de CK  $\geq 5$  vezes o LSN e  $< 10$  vezes o LSN com evidência de lesão renal, ou CK  $\geq 10.000$  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 Sinvastatina + Ezetimiba 20 mg + 10 mg por dia (n=4650) ou placebo (n=4620) (período de acompanhamento mediano de 4,9 anos), a incidência de miopatia foi de 0,2% para Sinvastatina + Ezetimiba e 0,1% para o placebo. (Ver secção 4.8).

Num ensaio clínico em que doentes com risco elevado de doença cardiovascular foram tratados com sinvastatina 40 mg/dia (período de acompanhamento mediano de 3,9 anos), a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,05% em doentes de etnia não-chinesa (n= 7367) em comparação com 0,24% em doentes de etnia chinesa (n= 5468). Apesar de a única população asiática avaliada neste ensaio clínico ter sido de etnia chinesa, deve ter-se precaução quando se prescreve Sinvastatina + Ezetimiba a doentes de origem asiática e deve ser empregue a menor dose necessária.

#### Função reduzida de proteínas transportadoras

A função reduzida das proteínas transportadoras hepáticas OATP pode aumentar a exposição sistémica ao ácido da sinvastatina e aumentar o risco de miopatia e rabdomiólise. A função reduzida pode ocorrer como resultado da inibição por medicamentos que interagem (p.ex., ciclosporina) ou em doentes que são transportadores do genótipo SLCO1B1 c.521T>C.

Os doentes portadores do gene SLCO1B1 alelo (c.521T> C) o qual codifica uma proteína OATP1B1 menos ativa, têm um aumento da exposição sistémica ao ácido da sinvastatina e um risco aumentado de miopatia. O risco de miopatia com uma dose elevada (80 mg) de sinvastatina é, em geral, cerca de 1%, sem o teste genético. Com base nos resultados do estudo SEARCH, os portadores do alelo C homozigótico (também designados de CC) tratados com 80 mg têm um risco de 15% de ter miopatia, no intervalo de um ano; enquanto que o risco em portadores do alelo C heterozigótico (CT) é de 1,5%. O risco correspondente em doentes com o genótipo mais comum (TT) é de 0,3% (ver secção 5.2). Quando disponível, a genotipagem para a presença do alelo C deve ser considerada como parte da avaliação do risco-benefício, antes da prescrição de 80 mg de sinvastatina em doentes individuais e as doses elevadas devem ser evitadas nos portadores do genótipo CC. No entanto, a ausência deste gene após genotipagem não exclui que a miopatia possa ainda assim ocorrer.

#### Medição da creatinaquinase

A creatinaquinase (CK) não deverá ser medida após o exercício físico vigoroso ou na presença de qualquer outra causa passível de aumentar os níveis de CK, uma vez que isto torna difícil a interpretação daqueles valores. Se os níveis basais de CK estiverem significativamente elevados (> 5 x LSN), deverão ser reavaliados após 5 a 7 dias para confirmar os resultados.

#### Antes do tratamento

Todos os doentes a iniciar terapêutica com Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz, ou cuja dose de Sinvastatina + Ezetimiba esteja a ser aumentada, devem ser avisados sobre o risco de miopatia e aconselhados a relatar de imediato qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza musculares que ocorram sem explicação.

Deve-se ter precaução nos doentes com fatores predisponentes para rabdomiólise. Os níveis de CK devem ser avaliados antes do início da terapêutica, para estabelecer um valor de referência basal, nas seguintes situações:

Idosos (idade ≥ 65 anos)

Sexo feminino

Compromisso renal

Hipotiroidismo não controlado

História pessoal ou familiar de alterações musculares hereditárias

História prévia de toxicidade muscular devida a estatinas ou fibratos

Abuso de álcool.

Nestas situações, dever-se-á ter em consideração o risco do tratamento em relação ao possível benefício e recomenda-se a monitorização clínica. Se um doente já tiver tido anteriormente uma perturbação muscular com um fibrato ou com uma estatina, o tratamento com qualquer produto que contenha estatina (tal como o Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz), apenas deverá ser iniciado com precaução. Se os níveis basais de CK estiverem significativamente elevados (> 5 x LSN), o tratamento não deverá ser iniciado.

#### Durante o tratamento

Se ocorrer dor, fraqueza ou câibras musculares durante o tratamento com Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz, os níveis de CK devem ser medidos. Se estes níveis estiverem significativamente elevados (> 5 x LSN), na ausência de exercício

físico vigoroso, o tratamento deverá ser interrompido. Se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário, ainda que os níveis de CK sejam  $< 5 \times$  LSN, poderá ser considerada a interrupção do tratamento. Se houver suspeita de miopatia por qualquer outra razão, o tratamento deverá ser interrompido

Foram notificados casos muito raros de uma miopatia necrosante imunomediada (IMNM - imunemediated necrotizing myopathy) durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal e elevação da creatina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas (ver secção 4.8).

Se os sintomas desaparecerem e os níveis de CK normalizarem, poderá ser considerada a reintrodução de Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz ou a introdução de outro produto contendo estatina, na dosagem mais baixa, desde que seja efetuada uma monitorização cuidadosa.

Uma taxa superior de miopatia foi observada em doentes titulados para a dose de 80 mg de sinvastatina (ver secção 5.1). São recomendadas medições periódicas de CK, uma vez que podem ser úteis para identificar casos subclínicos de miopatia. No entanto, não existe garantia de que tais monitorizações previnam a miopatia.

A terapêutica com Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz deve ser temporariamente interrompida durante alguns dias antes de grande cirurgia eletiva e quando surjam estados médicos ou cirúrgicos graves.

Medidas para reduzir o risco de miopatia causado pelas interações medicamentosas (ver também secção 4.5)

O risco de miopatia e rabdomiólise está significativamente aumentado pela utilização concomitante de Sinvastatina + Ezetimiba com inibidores potentes do CYP3A4 (tais como o itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do VIH (p. ex: nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona, medicamentos contendo cobicistato), assim como com ciclosporina, danazol e gemfibrozil. A toma destes medicamentos é contraindicada (ver secção 4.3).

Devido à sinvastatina, componente do Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz, o risco de miopatia e rabdomiólise está também aumentado pelo uso concomitante de outros fibratos, doses hipolipemiantes ( $\geq 1$  g/dia) de niacina ou pelo uso concomitante de amiodarona, amlodipina, verapamilo ou diltiazem com certas doses de Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz (ver secções 4.2 e 4.5). O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico com Sinvastatina + Ezetimiba. Para doentes com HFHo, este risco pode estar aumentado pela utilização concomitante de lomitapida com Sinvastatina + Ezetimiba (ver secção 4.5).

Consequentemente, no que diz respeito aos inibidores do CYP3A4, a utilização concomitante de Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz com itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, inibidores da protease do VIH (p. ex: nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona e medicamentos contendo cobicistato está contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5).

Se o tratamento com inibidores potentes do CYP3A4 (fármacos que aumentam a AUC em aproximadamente 5 vezes ou mais) for inevitável, a terapêutica com

Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz tem que ser interrompida (e considerada a utilização de uma estatina alternativa) durante o tratamento.

Além disso, deve ter-se precaução quando se associa Sinvastatina + Ezetimiba com alguns inibidores menos potentes do CYP3A4: fluconazol, verapamilo, diltiazem (ver secções 4.2 e 4.5). Deve ser evitada a ingestão concomitante de sumo de toranja e de Sinvastatina + Ezetimiba.

A sinvastatina não deve ser administrada concomitantemente com formulações sistémicas de ácido fusídico ou até 7 dias após terminar o tratamento com ácido fusídico. Em doentes nos quais o uso sistémico de ácido fusídico seja considerado essencial, o tratamento com estatinas deve ser interrompido durante o período de duração do tratamento com o ácido fusídico. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes a fazer a associação de ácido fusídico e estatinas (ver secção 4.5). Os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente o médico se experimentarem sintomas de fraqueza, dor ou sensibilidade muscular.

A terapêutica com estatina pode ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico. Em circunstâncias excecionais, quando é necessário um tratamento prolongado de ácido fusídico sistémico, p. ex. para o tratamento de infeções graves, a necessidade de administração concomitante de Sinvastatina + Ezetimiba e ácido fusídico só deve ser considerada numa base caso a caso e sob supervisão médica rigorosa.

A utilização combinada de Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz em doses superiores a 20 mg + 10 mg por dia com doses hipolipemiantes ( $\geq 1$  g/dia) de niacina deve ser evitada, exceto se for provável que o benefício clínico supere o risco aumentado de miopatia (ver secções 4.2 e 4.5).

Foram associados casos raros de miopatia/rabdomiólise com a administração concomitante de inibidores da redutase da HMG-CoA e doses modificadoras dos lípidos ( $\geq 1$ g/dia) de niacina (ácido nicotínico). Qualquer um deles pode causar miopatia quando administrado isoladamente.

Num ensaio clínico (período de acompanhamento mediano de 3,9 anos) envolvendo doentes com risco elevado de doença cardiovascular e com níveis de C-LDL bem controlado com sinvastatina 40 mg/dia com ou sem ezetimiba 10 mg, não houve um benefício incremental nos resultados cardiovasculares com a adição de doses modificadoras dos lípidos ( $\geq 1$  g/dia) de niacina (ácido nicotínico). Como tal, os médicos que considerem a utilização de uma associação terapêutica com sinvastatina e doses modificadoras dos lípidos ( $\geq 1$ g/dia) de niacina (ácido nicotínico) ou medicamentos contendo niacina devem ponderar cuidadosamente os potenciais benefícios e riscos e proceder a uma cuidadosa monitorização dos doentes para despiste de quaisquer sinais e sintomas de dor, sensibilidade ou fraqueza musculares, em particular durante os meses iniciais da terapêutica e ao aumentar a dose de cada um dos medicamentos.

Adicionalmente, neste ensaio, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,24% para doentes de etnia chinesa a tomar sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg em comparação com 1,24% para doentes de etnia chinesa a tomar sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg



administrada concomitantemente com ácido nicotínico/laropirant 2000 mg/40 mg de libertação modificada. Embora a única população asiática avaliada neste ensaio clínico tenha sido de etnia chinesa, uma vez que a incidência de miopatia é superior em doentes de etnia chinesa do que em não-chinesa, a administração concomitante de Sinvastatina + Ezetimiba com doses modificadoras dos lípidos ( $\geq 1$  g/dia) de niacina (ácido nicotínico) não é recomendada em doentes de origem asiática.

O acipimox é estruturalmente relacionado com a niacina. Apesar de o acipimox não ter sido estudado, o risco de efeitos tóxicos musculares poderá ser semelhante ao da niacina.

Deve ser evitada a utilização combinada de Sinvastatina + Ezetimiba em doses superiores a 20 mg + 10 mg por dia com amiodarona, amlodipina, verapamilo ou diltiazem. Em doentes com HFHo, o uso combinado de Sinvastatina + Ezetimiba em doses superiores a 40 mg + 10 mg por dia com lomitapida tem de ser evitado (ver secções 4.2, 4.3 e 4.5).

Os doentes que tomam outros medicamentos com efeito inibitório moderado no CYP3A4 concomitantemente com Sinvastatina + Ezetimiba, particularmente com doses altas de Sinvastatina + Ezetimiba, podem ter um risco aumentado de miopatia. Quando Sinvastatina + Ezetimiba é administrado concomitantemente com um inibidor moderado do CYP3A4 (fármacos que aumentam a AUC em aproximadamente 2-5 vezes), poderá ser necessário um ajuste posológico. Para alguns inibidores moderados do CYP3A4, p. ex. diltiazem, recomenda-se uma dose máxima de Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz 20 mg + 10 mg (ver secção 4.2).

A sinvastatina é um substrato do transportador de efluxo da Proteína Resistente ao Cancro da Mama (BCRP). A administração concomitante de medicamentos inibidores da BCRP (ex.: elbasvir e grazoprevir) pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de sinvastatina e a risco aumentado de miopatia, por isso, dependendo da dose prescrita, deve ser considerado um ajuste de dose de sinvastatina. A administração concomitante de elbasvir e grazoprevir com sinvastatina não foi estudada, no entanto, a dose de Ezetimiba/Sinvastatina Farmoz não deve exceder os 10/20 mg por dia em doentes a fazer tratamento concomitante com medicamentos que contêm elbasvir ou grazoprevir (ver secção 4.5).

Não foram estudadas a segurança e a eficácia da administração de Sinvastatina + Ezetimiba com fibratos. Existe um risco acrescido de miopatia quando a sinvastatina é utilizada concomitantemente com fibratos (especialmente o gemfibrozil). Por isso, a utilização concomitante de Sinvastatina + Ezetimiba com gemfibrozil é contraindicada (ver secção 4.3) e a utilização concomitante com outros fibratos não é recomendada (ver secção 4.5).

#### Enzimas hepáticas

Em ensaios clínicos controlados de administração concomitante em doentes tratados com ezetimiba e sinvastatina, observaram-se aumentos consecutivos ( $\geq 3 \times$  LSN) das transaminases séricas (ver secção 4.8).

No IMPROVE-IT, 18.144 doentes com doença coronária e antecedentes de SCA foram aleatorizados para receber ezetimiba/ sinvastatina 10/40 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 ( $\geq 3 \times$  LSN) foi de 2,5% para ezetimiba/ sinvastatina e 2,3% para sinvastatina (ver secção 4.8).

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

Recomenda-se que sejam realizados testes de função hepática antes do início da terapêutica com Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz, e posteriormente quando indicado clinicamente. Doentes titulados para a dose de 80 mg + 10 mg devem fazer um teste adicional antes do início da titulação, 3 meses após a titulação para a dose de 80 mg + 10 mg, e periodicamente (p. ex. semestralmente) no primeiro ano de tratamento. Deverá ser dada atenção especial aos doentes que desenvolvam níveis elevados das transaminases séricas, e, nestes doentes, os doseamentos deverão ser repetidos de imediato, e depois realizados mais frequentemente. Se os níveis das transaminases séricas mostrarem aumentos progressivos, especialmente se aumentarem para mais de  $3 \times$  LSN e forem persistentes, o fármaco deverá ser suspenso. Note-se que a ALT pode ter origem muscular. Portanto, uma elevação da ALT e da CK pode indicar miopatia (ver acima Miopatia/Rabdomiólise).

Foram notificados, na pós-comercialização, casos raros de insuficiência hepática fatal e não fatal em doentes a tomar estatinas, incluindo a sinvastatina. Se durante o tratamento com o Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz ocorrerem lesões graves no fígado com sintomas clínicos e/ou hiperbilirrubinemia ou icterícia, interrompa imediatamente a terapêutica. Se não for identificada uma etiologia alternativa, não reinicie o Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz.

Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz deve ser usado com precaução em doentes que consumam quantidades substanciais de álcool.

#### Compromisso Hepático

Devido aos efeitos desconhecidos do aumento da exposição ao ezetimiba em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz não é recomendado (ver secção 5.2).

#### Diabetes mellitus

Alguma evidência sugere que as estatinas como classe aumentam a glicemia e, em alguns doentes com risco elevado de desenvolvimento de diabetes, podem originar níveis de hiperglicemia, cujo tratamento convencional da diabetes seja apropriado. No entanto, este risco é compensado pela redução do risco vascular verificado com as estatinas e como tal não deve ser motivo para interrupção do tratamento. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 e 6,9 mmol/l [100,8 e 124,2 mg/dl], IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, hipertensão) devem ser monitorizados quer clínica quer laboratorialmente, de acordo com as normas de orientação terapêutica.

#### População pediátrica

A eficácia e a segurança de ezetimiba administrada concomitantemente com sinvastatina em doentes dos 10 aos 17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, foram avaliadas num ensaio clínico controlado em rapazes adolescentes (estadio de Tanner II ou superior) e em raparigas com pelo menos um ano pós-menarca.

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

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

Ezetimiba não foi estudada em doentes com idade inferior a 10 anos ou em raparigas prémenarca. (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 a eficácia do ezetimiba administrado com fibratos (ver acima e secções 4.3 e 4.5).

#### Anticoagulantes

Se Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz 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).

#### Doença pulmonar intersticial

Foram notificados casos de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, incluindo sinvastatina, especialmente com tratamentos de longa duração (ver secção 4.8). Os sintomas observados incluem dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial, a terapêutica com Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz deve ser interrompida.

#### Excipiente

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, com deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Múltiplos mecanismos podem contribuir para potenciais interações com inibidores da redutase da HMG Co-A. Medicamentos ou produtos à base de plantas que inibem certas

enzimas (p. ex., CYP3A4) e/ou vias transportadoras (p. ex., OATP1B) podem aumentar as concentrações plasmáticas de sinvastatina e de ácido de sinvastatina e levar a um risco aumentado de miopatia/rabdomiólise.

Consulte a informação de prescrição de todos os medicamentos usados concomitantemente para obter mais informação acerca das suas potenciais interações com a sinvastatina e/ou potenciais alterações de enzimas ou transportadores e possíveis ajustes de dose e de regimes de tratamento.

#### Interações farmacodinâmicas

Interações com fármacos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados em monoterapia

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, está aumentado durante a administração concomitante de sinvastatina com fibratos. Além disso, existe uma interação farmacocinética da sinvastatina com gemfibrozil, que resulta num aumento dos níveis plasmáticos de sinvastatina (ver a seguir Interações farmacocinéticas e secções 4.3 e 4.4). Foram associados casos raros de miopatia/rabdomiólise com a administração concomitante de sinvastatina e doses modificadoras dos lípidos ( $\geq$  1g/dia) de niacina (ver secção 4.4).

Os fibratos podem aumentar a excreção de colesterol para a bÍlis, conduzindo a coleditiase. Num estudo pré-clínico realizado em cães, a ezetimiba aumentou o colesterol do suco biliar (ver secção 5.3). Apesar de se desconhecer a relevância deste resultado pré-clínico para a espécie humana, não se recomenda a administração concomitante de Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz com fibratos (ver secção 4.4).

#### Interações farmacocinéticas

As recomendações relativas a prescrição para os medicamentos com interação são resumidas no quadro seguinte (o texto fornece informações adicionais; ver também as secções 4.2, 4.3 e 4.4).

#### Interações Medicamentosas Associadas com o Risco Aumentado de Miopatia/Rabdomiólise

Medicamentos com interação	Recomendações de prescrição
Inibidores potentes do CYP3A4 por ex.: Itraconazol Cetoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibidores da protease do VIH (ex: nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodona	Contraindicados com Sinvastatina + Ezetimiba

Cobicistato Ciclosporina Danazol Gemfibrozil	
Outros Fibratos Ácido fusídico	Não recomendados com Sinvastatina + Ezetimiba
Niacina (ácido nicotínico) ( $\geq 1$ g/dia)	Não recomendado com Sinvastatina + Ezetimiba , em doentes de origem asiática
Amiodarona Amlodipina Verapamilo Diltiazem Niacina ( $\geq 1$ g/dia) Elbasvir Grazoprevir	Não exceder 20 mg + 10 mg de Sinvastatina + Ezetimiba por dia
Lomitapida	Não exceder 40 mg + 10 mg de Sinvastatina + Ezetimiba por dia em doentes com HFHo
Sumo de toranja	Evitar o sumo de toranja enquanto Sinvastatina + Ezetimiba estiver a ser tomado

#### Efeitos de outros medicamentos na Sinvastatina + Ezetimiba

##### Sinvastatina + Ezetimiba

Niacina: Num estudo em 15 adultos saudáveis, a administração concomitante com Sinvastatina + Ezetimiba (20 mg + 10 mg diários durante 7 dias) causou um pequeno aumento na AUC média da niacina (22%) e no ácido nicotínico (19%) administrados sob a forma de ácido nicotínico em comprimidos de ação prolongada (1000 mg durante 2 dias e 2000 mg durante 5 dias após um pequeno-almoço com reduzido teor em matéria-gorda). No mesmo estudo, a administração concomitante com ácido nicotínico aumentou ligeiramente a AUC média da ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), sinvastatina (20%) e sinvastatina ácido (35%). (Ver secções 4.2 e 4.4).

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com doses superiores de sinvastatina.

##### Ezetimiba

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

Colestiramina: A administração concomitante de colestiramina diminuiu a média da área sob a curva (AUC) de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucoronido) em aproximadamente 55 %. A redução adicional do C-LDL resultante da adição de Sinvastatina + Ezetimiba à colestiramina pode ser diminuída por esta interação (ver secção 4.2).

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, a administração de 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, a receber a ezetimiba em monoterapia, do grupo controlo de outro estudo (n=17). Num outro estudo, um doente com transplante renal com compromisso renal grave, a receber ciclosporina e outras múltiplas medicações, revelou 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 redução de 10% a aumento de 51%) em comparação com uma dose única de 100 mg de ciclosporina em monoterapia. Não foi realizado um estudo controlado em doentes com transplante renal sobre o efeito da administração concomitante da ezetimiba na exposição destes doentes à ciclosporina. É contraindicada a administração concomitante de Sinvastatina + Ezetimiba com ciclosporina (ver secção 4.3).

Fibratos: A administração concomitante de fenofibrato ou gemfibrozil aumentou as concentrações totais de ezetimiba, respetivamente, em aproximadamente 1,5 e 1,7 vezes. Embora estes aumentos não sejam considerados clinicamente significativos, a administração concomitante de Sinvastatina + Ezetimiba com gemfibrozil é contraindicada e com outros fibratos não é recomendada (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Sinvastatina

A sinvastatina é um substrato do citocromo P450 3A4. Os inibidores potentes do citocromo P450 3A4 aumentam o risco de miopatia e de rabdomiólise através do aumento da concentração de atividade inibidora da redutase da HMG-CoA no plasma durante a terapêutica com sinvastatina. Estes inibidores incluem itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do VIH (p. ex: nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona e medicamentos contendo cobicistato. A administração concomitante de itraconazol resultou num aumento de mais de 10 vezes na exposição ao ácido da sinvastatina (o metabolito beta-hidroxiácido ativo). A telitromicina causou um aumento de 11 vezes na exposição ao ácido da sinvastatina.

Está contraindicada a utilização concomitante de sinvastatina com itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, inibidores da protease do VIH (p. ex: nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona e medicamentos contendo cobicistato, assim como com gemfibrozil, ciclosporina e danazol (ver secção 4.3). Se o tratamento com inibidores potentes do CYP3A4 (fármacos que aumentam a AUC em aproximadamente 5 vezes ou mais) for inevitável, a terapêutica com Sinvastatina + Ezetimiba deverá ser interrompida (e considerada a utilização de uma estatina alternativa) durante o tratamento. Deve ter-se precaução quando se associa Sinvastatina + Ezetimiba com alguns inibidores menos potentes do CYP3A4: fluconazol, verapamil ou diltiazem (ver secções 4.2 e 4.4).

Fluconazol: Foram notificados casos raros de rabdomiólise associado à administração concomitante de sinvastatina e fluconazol (ver secção 4.4).

Ciclosporina: O risco de miopatia/rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de ciclosporina com Sinvastatina + Ezetimiba; conseqüentemente, é contraindicada a toma com ciclosporina (ver secções 4.3 e 4.4). Apesar do mecanismo não ser totalmente compreendido, a ciclosporina demonstrou aumentar a AUC dos inibidores da redutase da HMG-CoA. O aumento na AUC do ácido da sinvastatina deve-se possivelmente, em parte, à inibição do CYP3A4 e/ou OATP1B1.

Danazol: O risco de miopatia e rabdomiólise aumenta com a administração concomitante de danazol e Sinvastatina + Ezetimiba; conseqüentemente, é contraindicada a toma com danazol (ver secções 4.3 e 4.4).

Gemfibrozil: O gemfibrozil aumenta a AUC do ácido da sinvastatina em 1,9 vezes, possivelmente devido à inibição da via metabólica de glucoronidação e/ou OATP1B1 (ver secções 4.3 e 4.4). É contraindicada a administração concomitante com gemfibrozil.

Ácido fusídico: O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico sistémico com estatinas. O mecanismo desta interação (seja farmacodinâmico, farmacocinético ou ambos) é ainda desconhecido. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes medicados com esta associação. A administração concomitante desta associação pode originar o aumento das concentrações plasmáticas de ambos os fármacos. Se for necessário o tratamento com ácido fusídico, o tratamento com Sinvastatina + Ezetimiba deverá ser interrompido durante o período de duração do tratamento com ácido fusídico. (ver também secção 4.4.)

Amiodarona: O risco de miopatia e rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de amiodarona com sinvastatina (ver secção 4.4). Num ensaio clínico, foi notificada miopatia em 6 % dos doentes a tomar 80 mg de sinvastatina e amiodarona. Por isso, a dose de Sinvastatina + Ezetimiba não deve exceder 20 mg + 10 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente medicação com amiodarona.

#### Bloqueadores dos canais de cálcio

- Verapamilo: O risco de miopatia e rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de verapamilo com 40 mg ou 80 mg de sinvastatina (ver secção 4.4). Num estudo de farmacocinética, a administração concomitante de sinvastatina com verapamilo resultou num aumento de 2,3 vezes da exposição ao ácido da sinvastatina, possivelmente devido, em parte, à inibição do CYP3A4. Conseqüentemente, a dose de Sinvastatina + Ezetimiba não deve exceder 20 mg + 10 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente verapamilo.

- Diltiazem: O risco de miopatia e rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de diltiazem com 80 mg de sinvastatina (ver secção 4.4). Num estudo de farmacocinética, a administração concomitante de diltiazem com sinvastatina causou um aumento 2,7 vezes na exposição ao ácido da sinvastatina, possivelmente devido à inibição do CYP3A4. Conseqüentemente, a dose de Sinvastatina + Ezetimiba não deve exceder 20 mg + 10 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente diltiazem.

- Amlodipina: Os doentes tratados com amlodipina concomitantemente com sinvastatina têm um risco aumentado de miopatia. Num estudo de farmacocinética, a administração concomitante de amlodipina com sinvastatina causou um aumento

1,6 vezes na exposição ao ácido da sinvastatina. Consequentemente, a dose de Sinvastatina + Ezetimiba não deve exceder 20 mg + 10 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente amlodipina.

Lomitapida: O risco de miopatia e rabdomiólise pode ser aumentado pela administração concomitante de lomitapida com sinvastatina (ver secções 4.3 e 4.4). Assim, em doentes com HFHo, a dose de Sinvastatina + Ezetimiba não pode exceder 40 mg + 10 mg por dia em doentes a receber terapêutica concomitante com lomitapida.

Inibidores moderados do CYP3A4: Os doentes que tomam outros medicamentos com efeito inibitório moderado no CYP3A4 concomitantemente com Sinvastatina + Ezetimiba, particularmente com altas doses de Sinvastatina + Ezetimiba, podem ter um risco aumentado de miopatia (ver secção 4.4).

Inibidores da proteína transportadora OATP1B1: O ácido da sinvastatina é um substrato da proteína transportadora OATP1B1. A administração concomitante de medicamentos que são inibidores da proteína transportadora OATP1B1 pode levar a concentrações plasmáticas aumentadas do ácido da sinvastatina e a um risco aumentado de miopatia (ver secções 4.3 e 4.4).

Inibidores da Proteína Resistente ao Cancro da Mama (BCRP): A administração concomitante de medicamentos inibidores da BCRP, incluindo medicamentos que contenham elbasvir ou grazoprevir, pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de sinvastatina e a risco aumentado de miopatia (ver secções 4.2 e 4.4).

Sumo de toranja: O sumo de toranja inibe o citocromo P450 3A4. A ingestão concomitante de grandes quantidades (mais de 1 litro por dia) de sumo de toranja e sinvastatina resultou num aumento de 7 vezes na exposição ao ácido da sinvastatina. A ingestão de 240 ml de sumo de toranja de manhã e de sinvastatina à noite, resultou também num aumento de 1,9 vezes. Logo, deve ser evitada a ingestão de sumo de toranja durante o tratamento com Sinvastatina + Ezetimiba.

Colquicina: Existem notificações de miopatia e rabdomiólise com a administração concomitante de colquicina e sinvastatina, em doentes com compromisso renal. É recomendada a monitorização clínica diligente dos doentes que tomem esta associação.

Rifampicina: Sendo a rifampicina um potente indutor do CYP3A4, os doentes a fazer terapêutica prolongada com rifampicina (p. ex: tratamento da tuberculose) podem apresentar perda de eficácia da sinvastatina. Num estudo farmacocinético em voluntários saudáveis, a área sob a curva da concentração plasmática (AUC) para o ácido da sinvastatina diminuiu em cerca de 93% com a administração concomitante de rifampicina.

Niacina: Foram observados casos de miopatia/rabdomiólise com sinvastatina administrada concomitantemente com doses modificadoras dos lípidos ( $\geq 1$  g/dia) de niacina (ver secção 4.4).

Efeitos de ezetimiba+sinvastatina na farmacocinética de outros medicamentos

Ezetimiba



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.

**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 INR em doentes em que a ezetimiba foi adicionada à varfarina ou à fluindiona. Se o Sinvastatina + Ezetimiba for adicionado à varfarina, a outro anticoagulante cumarínico ou à fluindiona, o INR deve ser monitorizado de forma apropriada (ver secção 4.4).

#### Sinvastatina

A sinvastatina não tem um efeito inibidor no citocromo P450 3A4. Logo, não se espera que a sinvastatina afete as concentrações plasmáticas de outras substâncias metabolizadas pelo citocromo P450 3A4.

**Anticoagulantes orais:** Em dois estudos clínicos, um realizado em voluntários saudáveis e o outro em doentes hipercolesterolémicos, a administração de 20-40 mg/dia de sinvastatina, potenciou ligeiramente o efeito dos anticoagulantes cumarínicos: o tempo de protrombina, registado como Quociente Normalizado Internacional (INR) aumentou de um valor inicial de 1,7 para 1,8 no estudo efetuado em voluntários, e de 2,6 para 3,4 no estudo efetuado nos doentes. Foram notificados casos muito raros de aumento de INR. Nos doentes a tomar anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina deverá ser determinado antes de iniciar Sinvastatina + Ezetimiba, e com a frequência necessária durante a fase inicial do tratamento, para assegurar que não ocorrerá alteração significativa no tempo de protrombina. Assim que se registar um tempo de protrombina estável, este poderá ser monitorizado a intervalos geralmente recomendados para doentes que tomam anticoagulantes cumarínicos. Caso se altere a dose ou se interrompa o tratamento com Sinvastatina + Ezetimiba, dever-se-á repetir o mesmo procedimento. A terapêutica com sinvastatina não foi associada a hemorragias ou a alterações do tempo de protrombina em doentes que não tomam anticoagulantes.

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

#### Gravidez

A aterosclerose é um processo crónico e uma suspensão episódica dos fármacos hipolipemiantes durante a gravidez deverá ter muito pouco impacto no risco a longo prazo associado a hipercolesterolemia primária.

#### Sinvastatina + Ezetimiba

Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz é contraindicado durante a gravidez. Não há dados clínicos disponíveis sobre a utilização de Sinvastatina + Ezetimiba durante a gravidez. Os estudos realizados em animais, com a terapêutica de associação, demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

#### Sinvastatina

Não foi estabelecida a segurança em mulheres grávidas. Não foram efetuados ensaios clínicos controlados com sinvastatina em mulheres grávidas. Foram recebidas notificações raras de anomalias congénitas após exposição intrauterina a inibidores da redutase da HMG-CoA.

Contudo, numa análise de aproximadamente 200 gestações, seguidas prospetivamente, expostas durante o primeiro trimestre a sinvastatina ou a outro fármaco estreitamente relacionado com um inibidor da redutase da HMG-CoA, a incidência de anomalias congénitas foi comparável à observada na população em geral. Este número de gestações foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento igual ou superior a 2,5 vezes de anomalias congénitas em relação à incidência de base.

Apesar de não haver evidência de que a incidência de anomalias congénitas nos recém nascidos de doentes a tomar sinvastatina ou outro fármaco estreitamente relacionado com um inibidor da redutase da HMG-CoA difira da observada na população em geral, o tratamento materno com sinvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, que é um precursor da biossíntese do colesterol. Por estas razões, o Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz não pode ser usado em mulheres grávidas, a tentar engravidar ou com suspeita de estarem grávidas. O tratamento com Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz tem de ser suspenso durante o período da gravidez ou até que se determine que a mulher não está grávida (ver secção 4.3).

#### Ezetimiba

Não há dados clínicos disponíveis sobre a utilização de ezetimiba durante a gravidez.

#### Amamentação

Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz está contraindicado durante o aleitamento. Estudos em ratos demonstraram que a ezetimiba é excretada no leite mamário. Desconhece-se se os componentes ativos de Sinvastatina + Ezetimiba são excretados no leite materno humano (ver secção 4.3).

#### Fertilidade

##### Ezetimiba

Não há dados clínicos disponíveis sobre os efeitos de ezetimiba na fertilidade humana.

Ezetimiba não teve efeitos sobre a fertilidade de ratos fêmea ou macho (ver secção 5.3).

##### Sinvastatina

Não há dados clínicos disponíveis sobre os efeitos de sinvastatina na fertilidade humana.

Sinvastatina não teve efeitos na fertilidade de ratos macho e fêmea (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, quando se conduzem veículos ou utilizam máquinas deverá ter-se em consideração que foram notificadas tonturas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Lista tabelada de reações adversas (Estudos clínicos)

Nos ensaios clínicos, foi avaliada a segurança de Sinvastatina + Ezetimiba (ou a da administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a Sinvastatina + Ezetimiba) em aproximadamente 12.000 doentes.

As frequências de acontecimentos adversos são classificadas do seguinte modo: 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 ( $< 1/10.000$ ) incluindo notificações isoladas.

Em doentes tratados com Sinvastatina + Ezetimiba (N=2404), os seguintes acontecimentos adversos foram observados com uma incidência superior à do placebo (N=1340).

Reações adversas ao Sinvastatina + Ezetimiba com incidência superior à do placebo		
Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Exames complementares de diagnóstico	aumento da ALT e/ou AST; aumento da CK sanguínea	Frequentes
	aumento da bilirrubina sanguínea; aumento do ácido úrico sanguíneo; aumento da gamaglutamiltransferase; aumento do INR; presença de proteínas na urina; perda de peso	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	tonturas; cefaleia	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	dor abdominal; desconforto abdominal; dor abdominal superior; dispepsia; flatulência; náuseas; vômitos	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	prurido; erupção cutânea	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	astenia; fadiga; indisposição; edema periférico	Pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	artralgia; espasmos musculares; fraqueza muscular; desconforto musculoesquelético; dor no pescoço; dor nas extremidades	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	distúrbios do sono	Pouco frequentes

Em doentes tratados com Sinvastatina + Ezetimiba (N=9595), os seguintes acontecimentos adversos foram observados com uma incidência superior à das estatinas administradas isoladamente (N=8883).

Reações adversas ao Sinvastatina + Ezetimiba com incidência superior à das estatinas		
Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Exames complementares de diagnóstico	aumento da ALT e/ou AST	Frequentes
	aumento da bilirrubina sanguínea; aumento da CK sanguínea; aumento da gama-glutamyltransferase	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia; parestesia	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	distensão abdominal; diarreia; xerostomia; dispepsia; flatulência; doença do refluxo gastroesofágico; vômitos	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido; erupção cutânea; urticária	Pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	mialgia	Frequentes
	artralgia; dor lombar; espasmos musculares; fraqueza muscular; dor musculoesquelética; dor nas extremidades	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	astenia; dor torácica; fadiga; edema periférico	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	insónia	Pouco frequentes

#### População pediátrica

Num estudo que envolveu doentes adolescentes (10 aos 17 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (n = 248), foram observadas elevações da ALT e/ou AST ( $\geq 3X$  LSN, consecutivos) em 3% (4 doentes) dos doentes incluídos no grupo da ezetimiba/sinvastatina em comparação com 2% (2 doentes) do grupo da sinvastatina em monoterapia; estes números foram, respetivamente, 2% (2 doentes) e 0% para a elevação da CPK ( $\geq 10X$  LSN). Não foram notificados casos de miopatia. Este ensaio não foi delineado para comparação de reações adversas raras.

#### Doentes com Doença e Antecedentes de SCA

No estudo IMPROVE-IT (ver secção 5.1), envolvendo 18.144 doentes tratados com ezetimiba/ sinvastatina 10/40 mg (n=9067; dos quais 6% tiveram titulação da dose

para ezetimiba/ sinvastatina 10/80mg) 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  $\geq 10$  vezes o LSN ou duas observações consecutivas de CK  $\geq 5$  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  $\geq 10$  vezes o LSN com evidência de lesão renal, CK  $\geq 5$  vezes o LSN e  $< 10$  vezes o LSN em duas ocasiões consecutivas com evidência de lesão renal, ou CK  $\geq 10.000$  UI/l sem evidência de lesão renal. A incidência de aumentos consecutivos das transaminases ( $\geq 3 \times$  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 internamentos 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 Sinvastatina + Ezetimiba 20 mg + 10 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 suspensão devido a acontecimentos adversos. As taxas de suspensão devido a acontecimentos adversos foram comparáveis (10,4% em doentes tratados com Sinvastatina + Ezetimiba, 9,8% em doentes tratados com placebo). A incidência de miopatia/rbdomiólise foi de 0,2% em doentes tratados com Sinvastatina + Ezetimiba e 0,1% em doentes tratados com placebo. Elevações consecutivas de transaminases ( $> 3X$  LSN) ocorreram em 0,7% dos doentes tratados com Sinvastatina + Ezetimiba 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 Sinvastatina + Ezetimiba, 9,5% para placebo), hepatite, colecistectomia ou complicações devido a cálculos biliares ou pancreatite.

#### Valores laboratoriais

Nos ensaios de administração concomitante, a incidência de aumentos clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST  $\geq 3 \times$  LSN, consecutivos) foi de 1,7 % para os doentes tratados com Sinvastatina + Ezetimiba. Estes aumentos foram geralmente assintomáticos, não associados a colestase, e regressaram aos valores iniciais após interrupção da terapêutica ou com a continuação do tratamento (ver secção 4.4).

Foram observados aumentos clinicamente importantes da CK ( $\geq 10 \times$  LSN) em 0,2% dos doentes tratados com Sinvastatina + Ezetimiba.

#### Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas adicionais foram notificadas na utilização pós-comercialização com Sinvastatina + Ezetimiba ou em estudos clínicos ou estudos de pós-comercialização, utilizando as substâncias ativas isoladamente.

Doenças do sangue e do sistema linfático: trombocitopenia; anemia

Doenças do sistema nervoso: neuropatia periférica; compromisso da memória

Afeções oculares:

Raros: visão turva, insuficiência visual

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: tosse; dispneia; doença pulmonar intersticial (ver secção 4.4).

Doenças gastrointestinais: obstipação; pancreatite; gastrite

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: alopecia; eritema multiforme, erupção cutânea, urticária, angioedema.

Muito raros: erupções liquenoides medicamentosas

Doenças do sistema imunitário: hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: câibras musculares; miopatia\* (incluindo miosite); rabiomiólise com ou sem insuficiência renal aguda (ver secção 4.4); tendinopatia, por vezes complicada por rutura; miopatia necrosante imunomediada (frequência desconhecida)\*\*.

Muito raros: rutura muscular

\* Num ensaio clínico, foi frequente a ocorrência de miopatia em doentes tratados com sinvastatina 80 mg/dia em comparação com os doentes tratados com 20 mg/dia (respetivamente 1,0% vs. 0,02%) (ver secções 4.4 e 4.5).

\*\* Foram notificados casos muito raros de miopatia necrosante imunomediada (IMNM – imune-mediated necrotizing myopathy), uma miopatia autoimune, durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM caracteriza-se clinicamente por: fraqueza dos músculos proximais e elevação da creatina cinase sérica, que persiste, apesar da interrupção da terapêutica com estatina; biópsia muscular demonstrativa de miopatia necrosante sem inflamação significativa; melhoria com fármacos imunossupressores (ver secção 4.4).

Doenças do metabolismo e da nutrição: diminuição do apetite

Vasculopatias: afrontamento; hipertensão

Perturbações gerais e alterações no local de administração: dor

Afeções Hepatobiliares: hepatite/icterícia; insuficiência hepática fatal e não fatal; colelitíase; colecistite

Doenças dos órgãos genitais e da mama: disfunção erétil

Muito raros: ginecomastia.

Perturbações do foro psiquiátrico: depressão, insónia

Foi notificada raramente uma aparente síndrome de hipersensibilidade, que incluía algumas das seguintes características: angioedema, síndrome do tipo lúpus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento da velocidade de sedimentação dos eritrócitos, artrite e artralgia, urticária, reações de fotossensibilidade, pirexia, rubor, dispneia e mal-estar.

Valores Laboratoriais: fosfatase alcalina elevada; teste da função hepática alterado.

Foram notificados aumentos nos valores de HbA1c e glicemia em jejum com estatinas, incluindo a sinvastatina.

Foram notificados, na pós-comercialização, casos raros de insuficiência cognitiva (p. ex., perda de memória, esquecimento, amnésia, defeito de memória, confusão) associados à utilização de estatinas, incluindo a sinvastatina. As notificações são geralmente não graves e reversíveis após a interrupção da estatina, com tempos variáveis de aparecimento de sintomas (de 1 dia a anos) e resolução dos sintomas (média de 3 semanas).

Foram notificados os seguintes efeitos adversos adicionais com algumas estatinas:

Distúrbios do sono, incluindo pesadelos

Disfunção sexual

Diabetes mellitus: a frequência irá depender da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum > 5,6 mmol/l [100,8 mg/dl], IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, histórico de hipertensão).

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.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

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)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Sinvastatina + Ezetimiba

Em caso de sobredosagem, dever-se-ão adotar medidas sintomáticas e de suporte. A administração concomitante de ezetimiba (1000 mg/kg) e sinvastatina (1000 mg/kg) foi bem tolerada em estudos de toxicidade oral aguda realizados em ratinhos e ratos. Não foram observados quaisquer sinais de toxicidade nestes animais. A DL50 oral estimada para ambas as espécies foi de ezetimiba ≥ 1000 mg/kg/sinvastatina ≥ 1000 mg/kg.

Ezetimiba

Nos 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. Foram notificados poucos casos de sobredosagem; a maioria não foi associada a experiências adversas. As experiências adversas notificadas não foram graves. 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.

#### Sinvastatina

Foram notificados alguns casos de sobredosagem; a dose máxima tomada foi de 3,6 g. Todos os doentes recuperaram sem sequelas.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.7 Aparelho Cardiovascular. Antidislipidémicos. Inibidores da redutase da HMG-CoA em associação com outros agentes modificadores dos lípidos, código ATC: C10BA02

Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz é um medicamento hipolipemiante que inibe de modo seletivo a absorção intestinal de colesterol e esteróis vegetais relacionados e que inibe a síntese endógena de colesterol.

#### Mecanismo de ação

##### Sinvastatina + Ezetimiba

O colesterol plasmático resulta da absorção intestinal e da síntese endógena. Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz contém ezetimiba e sinvastatina, dois compostos hipolipemiantes com mecanismos de ação complementares. Sinvastatina + Ezetimiba Farmoz reduz o colesterol total elevado (C-total), o C-LDL, a apolipoproteína B (Apo B), os triglicéridos (TG) e o colesterol das lipoproteínas de densidade não elevada (C-não-HDL) e aumenta o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL) através da dupla inibição da absorção e síntese do colesterol.

##### Ezetimiba

A ezetimiba inibe a absorção intestinal de colesterol. Ezetimiba é ativa 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 esterol, 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 hipercolesterolemicos, a ezetimiba inibiu a absorção intestinal de colesterol em cerca de 54 %, em comparação com o placebo.



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-[<sup>14</sup>C], sem qualquer efeito na absorção de triglicéridos, ácidos gordos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol, ou das vitaminas lipossolúveis A e D.

#### Sinvastatina

Após a administração oral, a sinvastatina, uma lactona inativa, é hidrolisada no fígado na forma do beta-hidroxiácido ativo correspondente, que tem uma atividade significativa na inibição da redutase da HMG-CoA (redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA). Esta enzima catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato, um passo inicial e limitante da velocidade de biossíntese do colesterol.

A sinvastatina demonstrou reduzir as concentrações normais ou elevadas de C-LDL. As LDL são formadas por proteínas de muito baixa densidade (VLDL) e são catabolizadas predominantemente pelo recetor de elevada afinidade das LDL. O mecanismo de redução das LDL pela sinvastatina pode envolver a diminuição da concentração do colesterol das VLDL (VLDL-C) e a indução do recetor das LDL, conduzindo a uma diminuição da produção e ao aumento do catabolismo do C-LDL. A apolipoproteína B também diminuiu substancialmente durante o tratamento com sinvastatina. Além disso, a sinvastatina aumenta moderadamente o C-HDL e reduz os TG plasmáticos. Como resultado destas alterações, os rácios de C-total/C-HDL e de C-LDL/C-HDL são reduzidos.

#### Eficácia e segurança clínicas

Em estudos clínicos controlados, Sinvastatina + Ezetimiba reduziu significativamente o C-total, o C-LDL, a Apo B, os TG e o C-não-HDL, e aumentou o C-HDL em doentes com hipercolesterolemia.

#### Prevenção de Eventos Cardiovasculares

Sinvastatina + Ezetimiba demonstrou reduzir os eventos cardiovasculares major em doentes com doença coronária e antecedentes de SCA.

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  $\leq 125$  mg/dl ( $\leq 3,2$  mmol/l) no momento da SCA caso não estivessem a tomar terapêutica hipolipemiante, ou  $\leq 100$  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/sinvastatina 10/40 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 enfarte de miocárdio 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/sinvastatina 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). 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.

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

Resultado	Ezetimiba/Sinvastatina 10/40 mgs (N=9067)		Sinvastatina 40 mgs (N=9077)		Taxa de Risco (CI 95%)	Valor -p
	N	K-M % c	N	K-M % c		
<b>Parâmetro de Avaliação de Eficácia Primário Combinado</b>						
(Morte cardiovascular, eventos coronários major e AVC não fatal)	2572	32.72 %	2742	34.67%	0.936 (0.887, 0.988)	0.016
<b>Parâmetros de Avaliação de Eficácia Secundários Combinados</b>						
Morte por DC, EAM não fatal, revascularização	1322	17.52%	1448	18.88%	0.912 (0.847, 0.983)	0.016

coronária 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 Avaliação 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 hemorrágicos	242	3.48%	305	4.23%	0.793 (0.670, 0.939)	0.007
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,	0.782

1.070)
--------

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

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

c Taxa de Kaplan-Meier a 7 anos.

d inclui AVC isquêmico ou AVC de tipo indeterminado.

#### Hipercolesterolemia Primária

Num estudo com duração de 8 semanas, em dupla ocultação, controlado com placebo, realizado em 240 doentes com hipercolesterolemia, já a tomar sinvastatina 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 sua terapêutica em curso com sinvastatina. Dos doentes tratados com estatina, que no início não tinham atingido o alvo de C-LDL (~80 %), significativamente mais doentes distribuídos aleatoriamente para o grupo da ezetimiba administrado concomitantemente com sinvastatina, atingiram o alvo de C-LDL na avaliação final do estudo, em comparação com os doentes distribuídos aleatoriamente para o grupo do placebo administrado concomitantemente com sinvastatina, respetivamente, 76% e 21,5%.

As diminuições de C-LDL correspondentes para a ezetimiba, ou para o placebo, administrados concomitantemente com sinvastatina, foram também significativamente diferentes (27% ou 3%, respetivamente). Além disso, a ezetimiba administrada concomitantemente com sinvastatina, diminuiu significativamente o C-total, a Apo B e os TG, em comparação com o placebo associado a sinvastatina.

Num estudo com duração de 24 semanas, em dupla ocultação, multicêntrico, realizado em 241 doentes com diabetes mellitus tipo 2, tratados com tiazolidinedionas (rosiglitazona ou pioglitazona) durante um período mínimo de 3 meses e com sinvastatina 20 mg, durante um período mínimo de 6 semanas, os quais apresentavam C-LDL médio de 2,4 mmol/L (93 mg/dl), foram distribuídos aleatoriamente para tomar sinvastatina 40 mg ou os componentes ativos administrados concomitantemente, equivalentes ao Sinvastatina + Ezetimiba 20 mg/10 mg.

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

A eficácia das diferentes dosagens de Sinvastatina + Ezetimiba (10/10 a 80/10 mg/dia) foi demonstrada num estudo multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com placebo, com duração de 12 semanas, incluindo todas as dosagens de Sinvastatina + Ezetimiba e todas as dosagens relevantes de sinvastatina. Quando comparados os doentes tratados com todas as dosagens de Sinvastatina + Ezetimiba com os doentes tratados com várias dosagens de sinvastatina, verificou-se que Sinvastatina + Ezetimiba baixa significativamente o C-total, o C LDL e os TG (ver Tabela 2), assim como a Apo B (- 42% e -29% respetivamente), C-não-HDL ( 49% e -34%, respetivamente) e a proteína C-reativa (-33% e -9%, respetivamente). Os efeitos de Sinvastatina + Ezetimiba no C-HDL são semelhantes aos efeitos

observados com a sinvastatina. Outras análises mostraram que Sinvastatina + Ezetimiba aumenta significativamente o C-HDL quando comparado com placebo.

Tabela 2

Resposta a Sinvastatina + Ezetimiba em Doentes com Hipercolesterolemia Primária (% Média da Variação a partir dos Valores Iniciais<sup>b</sup>)

Tratamento (Dose Diária)	N	C-Total	C-LDL	C-HDL	TG <sub>a</sub>
Total de dados (Total de doses de Sinvastatina + Ezetimiba) <sup>c</sup>	353	-38	-53	+8	-28
Total de dados (Total de doses de sinvastatina) <sup>c</sup>	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimiba 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
Sinvastatina + Ezetimiba (dose)					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Sinvastatina (dose)					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

a Triglicéridos, % média da variação a partir dos valores iniciais

b Valores iniciais – sem terapêutica hipocolesteremiante

c Todas as dosagens de Sinvastatina + Ezetimiba (10/10-80/10) reduziram significativamente o C-total, C-LDL e TG, comparados com a sinvastatina, e aumentaram significativamente o C-HDL, comparado com o placebo.

Num estudo de conceção semelhante, os resultados para todos os parâmetros lipídicos foram geralmente consistentes. Numa análise combinada destes dois estudos, a resposta lipídica ao Sinvastatina + Ezetimiba foi semelhante em doentes com níveis de TG superiores ou inferiores a 200 mg/dl.

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 carótida íntima-média em comparação com a sinvastatina em monoterapia. Ainda não foi demonstrado o impacto deste marcador substituto na morbidade e mortalidade cardiovascular.

O parâmetro de avaliação final, a alteração média na espessura da carótida íntima-média 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 carótida íntima-média 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).

A ezetimiba a 10 mg, em associação com 80 mg de sinvastatina, diminuiu 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.

Sinvastatina + Ezetimiba Farnoz contém sinvastatina. Em dois ensaios clínicos de grande dimensão controlados com placebo, o Scandinavian Simvastatin Survival Study (20-40 mg; N=4.444 doentes) e o Heart Protection Study (40 mg; N=20.536 doentes), os efeitos do tratamento com sinvastatina foram avaliados em doentes com risco elevado para acontecimentos coronários devido a doença coronária pré-existente, diabetes, doença dos vasos periféricos, história de AVC ou outra doença vascular cerebral. A sinvastatina provou reduzir: o risco de mortalidade total através da redução de mortes por doença coronária; o risco de enfarte do miocárdio não-fatal e AVC; e a necessidade de procedimentos de revascularização coronários de não-coronários.

O Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) avaliou o efeito do tratamento com sinvastatina 80 mg versus 20 mg (acompanhamento mediano de 6,7 anos) relativamente aos Acontecimentos Vasculares Major (AVM; definidos como Doença Coronária fatal, Enfarte do Miocárdio não-fatal, procedimento de revascularização coronário, acidente vascular cerebral fatal ou não-fatal ou procedimento de revascularização periférico) em 12.064 doentes com antecedentes de enfarte de miocárdio. Não houve diferença significativa na incidência de acontecimentos vasculares major entre os dois grupos; sinvastatina 20 mg (n=1553; 25,7%) vs. Sinvastatina 80 mg (n=1477; 24,5%); RR 0,94; IC 95%: 0,88 a 1,01. A diferença absoluta no C-LDL entre os dois grupos durante o decurso do estudo foi de  $0,35 \pm 0,01$  mmol/l. Os perfis de segurança foram idênticos entre os dois grupos de tratamento exceto a incidência de miopatia que foi de cerca de 1,0% para os doentes a tomar sinvastatina 80 mg em comparação com 0,02% nos doentes a tomar sinvastatina 20 mg. Aproximadamente metade destes casos de miopatia ocorreu durante o primeiro ano do tratamento. A incidência da miopatia durante cada ano de tratamento subsequente foi de aproximadamente 0,1%.

#### População pediátrica

Num estudo controlado, multicêntrico, em dupla ocultação, 142 rapazes (estadio de Tanner II ou 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 administrada concomitantemente com sinvastatina (10, 20 ou 40 mg) ou sinvastatina (10, 20 ou 40 mg) em monoterapia durante 6 semanas, a ezetimiba administrada concomitantemente com 40 mg de sinvastatina ou 40 mg de sinvastatina em monoterapia durante as 27 semanas seguintes 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, a ezetimiba administrada 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 a eficácia de ezetimiba administrada concomitantemente com doses de sinvastatina superiores a 40 mg por dia não foram estudadas em doentes pediátricos dos 10 aos 17 anos de idade. Não foi estudada a eficácia a longo prazo da terapêutica com ezetimiba, em doentes com idade inferior a 17 anos, para a redução da morbidade e mortalidade na idade adulta.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Sinvastatina + Ezetimiba em todos os subgrupos da população pediátrica na Hipercolesterolemia (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

#### Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

Um estudo com duração de 12 semanas, em dupla ocultação, com distribuição aleatória, foi realizado em doentes com diagnóstico clínico e/ou genotípico de HFHo. Os resultados foram analisados num subgrupo de doentes (n=14) a tomar sinvastatina 40 mg no início do tratamento. O aumento da dose de sinvastatina de 40 mg para 80 mg (n=5) produziu uma redução do C-LDL de 13% relativamente ao valor inicial com sinvastatina 40 mg. A administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a Sinvastatina + Ezetimiba (combinação de 40 mg + 10 mg e 80 mg + 10 mg, n=9) produziu uma redução de C-LDL de 23% relativamente ao valor inicial com sinvastatina 40 mg. Nos doentes a quem foi administrado ezetimiba e sinvastatina concomitantemente equivalente a Sinvastatina + Ezetimiba (80 mg + 10 mg, n=5), observou-se uma redução do C-LDL de 29% relativamente ao valor inicial com sinvastatina 40 mg.

#### 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 Sinvastatina + Ezetimiba 20 mg + 10 mg e 4620 doentes a placebo, durante o período de acompanhamento mediano de 4,9 anos. Os doentes tinham uma idade média 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 m<sup>2</sup>. Não existiram critérios de elegibilidade lipídicos. O valor inicial da média de C-LDL era 108 mg/dl. Após um ano, o C-LDL reduziu 26% no braço de tratamento com sinvastatina 20 mg em monoterapia relativamente ao placebo e 38% com Sinvastatina + Ezetimiba 20 mg + 10 mg, análise que incluiu doentes que já não tomavam a medicação em estudo.

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

O parâmetro de avaliação primário demonstrou que Sinvastatina + Ezetimiba reduziu significativamente o risco de eventos vasculares major (749 doentes com eventos no grupo placebo vs. 639 no grupo de Sinvastatina + Ezetimiba com uma redução de 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 apresentados na Tabela 3. Sinvastatina + Ezetimiba reduziu significativamente o risco de acidente vascular cerebral e qualquer revascularização, com diferenças numéricas não significativas de favorecimento do Sinvastatina + Ezetimiba para enfarte do miocárdio ou morte cardíaca não fatal.

Tabela 3

Eventos Vasculares Major por Grupo de Tratamento em todos os doentes distribuídos aleatoriamente no estudo SHARPa

Resultado	Sinvastatina + Ezetimiba 20 mg + 10 mg (N=4650)	Placebo (N=4620)	Razão de Risco ( IC 95%)	de Valor P
Acontecimentos Vasculares Major	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Enfarte do miocárdio 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 Acidente Vascular Cerebral	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Acidente Vascular Cerebral Não Hemorrágico	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011



Acidente Vascular Cerebral 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
Acontecimentos Ateroscleróticos Major (AAM) <sup>b</sup>	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 Sinvastatina + Ezetimiba ou placebo, quer no início do estudo quer no ano 1.

b AAM; definidos como composto de enfarte do miocárdio não fatal, morte coronária, acidente vascular cerebral não hemorrágico, ou qualquer revascularização.

A redução absoluta no colesterol LDL alcançada com Sinvastatina + Ezetimiba foi menor em doentes com valores iniciais de C-LDL baixos [ $<2,5$  mmol/l ( $< 97$  mg/dl)] 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.

#### Estenose da Aorta

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 da aorta 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 em morte cardiovascular, cirurgia de substituição da válvula aórtica, insuficiência cardíaca congestiva como resultado da progressão da EA, enfarte do miocárdio não-fatal, enxerto de bypass da artéria coronária (CABG), intervenção coronária percutânea (ICP), internamento por angina instável e acidente vascular cerebral não-hemorrágico. 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/sinvastatina 10/40 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 enxerto de bypass da artéria coronária.

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

Não se observou qualquer interação farmacocinética com a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina.

### Absorção

#### Sinvastatina + Ezetimiba

Sinvastatina + Ezetimiba é bioequivalente à administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina.

#### Ezetimiba

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 ( $C_{máx}$ ) 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 administrado como comprimidos de 10 mg.

#### Sinvastatina

A disponibilização do  $\beta$ -hidroxiácido ativo para a circulação sistémica após a administração de uma dose oral de sinvastatina foi inferior a 5 % da dose, o que é consistente com a considerável extração de primeira passagem hepática. Os metabolitos principais da sinvastatina presentes no plasma humano são o  $\beta$ -hidroxiácido e quatro metabolitos ativos adicionais.

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

### Distribuição

#### Ezetimiba

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

### Sinvastatina

A sinvastatina e o seu  $\beta$ -hidroxiácido ligam-se às proteínas plasmáticas humanas (95%).

A farmacocinética de doses únicas e múltiplas de sinvastatina mostraram que não ocorreu qualquer acumulação do fármaco após a administração múltipla. Em todos os estudos de farmacocinética acima descritos, a concentração plasmática máxima dos inibidores ocorreu 1,3 a 2,4 horas após a administração.

### Biotransformação

#### Ezetimiba

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.

#### Sinvastatina

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

No ser humano, a sinvastatina é bem absorvida e sofre uma considerável extração de primeira passagem hepática. A extração no fígado é dependente da circulação sanguínea hepática. O fígado é o seu principal local de ação, com a subsequente extração dos equivalentes de fármaco na bÍlis. Consequentemente, a disponibilidade do fármaco ativo para a circulação sistémica é baixa.

Após uma injeção intravenosa do metabolito  $\beta$ -hidroxiácido, a sua semivida foi em média, 1,9 horas.

### Eliminação

#### Ezetimiba

Após administração oral de  $^{14}\text{C}$ -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, foram detetados aproximadamente 78 % e 11 % da radioatividade administrada, respetivamente, nas fezes e na urina. Após 48 horas, os níveis de radioatividade não eram detetáveis no plasma.

#### Sinvastatina

O ácido da sinvastatina é absorvido ativamente para os hepatócitos pelo transportador OATP1B1.

A sinvastatina é um substrato do transportador de efluxo da BCRP.

Após a administração oral de uma dose de sinvastatina radioativa ao homem, 13 % da radioatividade foi excretada na urina e 60 % nas fezes, no período de 96 horas. A quantidade recuperada nas fezes representa os equivalentes de medicamento absorvido e excretado na biliar, assim como medicamento não absorvido. Após uma injeção intravenosa do metabolito beta-hidroxiácido, foi excretada na urina uma média de apenas 0,3 % da dose IV, como inibidores.

#### Populações Especiais:

##### População Pediátrica

A absorção e metabolismo da ezetimiba são semelhantes entre crianças e adolescentes (10 a 18 anos) e em adultos. Com base na ezetimiba total, não há diferenças farmacocinéticas entre adolescentes e adultos. Não existem disponíveis dados farmacocinéticos da população pediátrica <10 anos de idade. A experiência clínica em doentes pediátricos e adolescentes inclui doentes com HFHo, HFHe, ou sitosterolemia (ver secção 4.2).

##### Idosos

As concentrações plasmáticas da ezetimiba total são cerca de 2 vezes superiores nos idosos ( $\geq 65$  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 mais jovens tratados com ezetimiba (ver secção 4.2).

##### 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 qualquer ajuste posológico para doentes com compromisso hepático ligeiro. Devido ao desconhecimento de efeitos da exposição aumentada à ezetimiba em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (pontuação  $> 9$  na escala de Child-Pugh), a ezetimiba não é recomendada nestes doentes (ver secções 4.2 e 4.4).

##### Compromisso Renal

###### Ezetimiba

Após a administração de uma dose única de 10 mg de ezetimiba a doentes com doença renal grave (n=8; ClCr média  $\leq 30$  ml/min), a AUC média para a ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vezes, em comparação com os indivíduos saudáveis (n=9) (ver secção 4.2).

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

##### Sinvastatina

Num estudo realizado com doentes com compromisso renal (depuração da creatinina < 30 ml/min), as concentrações plasmáticas da totalidade dos inibidores após a administração de uma dose única de um inibidor da redutase relacionado com a HMG-CoA, foram aproximadamente duas vezes superiores às dos voluntários saudáveis.

#### 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.

#### Polimorfismo SLCO1B1

Os portadores do gene SLCO1B1 alelo c.521T>C têm uma menor atividade de OATP1B1. A exposição média (AUC) do principal metabolito ativo, o ácido da sinvastatina, é 120% em portadores heterozigóticos (CT) do alelo C e 221% em portadores homozigóticos (CC), em relação aos doentes que têm o genótipo mais comum (TT). O alelo C tem uma frequência de 18% na população Europeia. Em doentes com o polimorfismo SLCOB1 existe um risco de exposição aumentada do ácido da sinvastatina, o que poderá originar um risco aumentado de rabiomiólise (ver secção 4.4).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Sinvastatina + Ezetimiba

Em estudos de administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina, 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 em monoterapia. Este facto é atribuído às interações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas na sequência da 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 a sinvastatina 1800 vezes superior ao valor de AUC para o metabolito ativo). Não houve evidência de que a administração concomitante com ezetimiba afetasse o potencial miotóxico da sinvastatina.

Na administração concomitante de ezetimiba e de estatinas em cães, foram observados alguns efeitos hepáticos com uma exposição baixa (<1 vez a AUC humana). Foram observados aumentos acentuados nas enzimas hepáticas (ALT, AST) na ausência de necrose dos tecidos.

Foram observados achados histopatológicos no fígado (hiperplasia do ducto biliar, acumulação de pigmentos, infiltração das células mononucleares e hepatócitos pequenos) em cães, com administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina. Não houve progressão destas alterações com o aumento da duração da administração até aos 14 meses. Após interrupção da administração foi observada uma recuperação geral nos achados hepáticos. Estes achados foram consistentes com os descritos com inibidores da HMG-CoA ou atribuídos aos níveis muito baixos de colesterol verificados nos cães afetados.

A administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina não foi teratogénica em ratos. Em coelhas prenhes, foi observado um pequeno número de deformações esqueléticas (fusão e vértebras caudais, número reduzido de vértebras caudais).

Numa série de ensaios in vivo e in vitro, ezetimiba administrado isoladamente ou em administração concomitante com sinvastatina, não evidenciou potencial genotóxico.

#### Ezetimiba

Os estudos de toxicidade crónica da ezetimiba realizados em animais, não identificaram quaisquer órgãos-alvo 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 da ezetimiba.

Os testes de carcinogenicidade a longo prazo da ezetimiba foram negativos.

A ezetimiba não afetou a fertilidade de ratos macho ou fêmea, não foi teratogénico 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 prenhes aos quais se administraram doses múltiplas de 1000 mg/kg/dia.

#### Sinvastatina

Com base nos estudos convencionais em animais, relativos à farmacodinamia, toxicidade em dose reiterada, genotoxicidade e carcinogenicidade, não há outros riscos para o doente, para além dos esperados tendo em conta o mecanismo farmacológico. Nas doses máximas toleradas nos ratos e coelhos, a sinvastatina não provocou malformações fetais e não teve efeitos na fertilidade, função reprodutiva ou desenvolvimento neonatal.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada  
Lactose anidra  
Hipromelose  
Croscarmelose sódica  
Butil-hidroxitolueno  
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 7, 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 100 comprimidos em blisters de PVC/PE.EVOH.PE/PCTFE-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

Registo nº 5755749 no INFARMED I.P. (10 mg+10 mg, 14 comprimidos)  
Registo nº 5755756 no INFARMED I.P. (10 mg+10 mg, 28 comprimidos)  
Registo nº 5755962 no INFARMED I.P. (20 mg+10 mg, 14 comprimidos)  
Registo nº 5755970 no INFARMED I.P. (20 mg+10 mg, 28 comprimidos)  
Registo nº 5756333 no INFARMED I.P. (40 mg+10 mg, 14 comprimidos)  
Registo nº 5756341 no INFARMED I.P. (40 mg+10 mg, 28 comprimidos)

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

Data da primeira autorização: 01.08.2018

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO