

**EZETROL™
(ezetimiba)****Identificação do medicamento****O que é EZETROL™?****Forma Farmacêutica e Apresentações:**

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

Uso Oral**Uso Adulto****Composição****Ingrediente Ativo**

Cada comprimido de EZETROL™ para administração oral contém 10 mg de ezetimiba.

Ingredientes Inativos

Cada comprimido de 10 mg contém croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, povidona e laurilsulfato de sódio.

Informações ao Paciente

Como este medicamento funciona?

EZETROL™ age reduzindo a absorção do colesterol no intestino delgado. Outros medicamentos que diminuem o colesterol, conhecidos como as vastatinas e o fenofibrato diminuem o colesterol de maneira diferente: esses medicamentos agem no fígado. Portanto, EZETROL™ aumenta o efeito redutor de colesterol das vastatinas e do fenofibrato.

Por que este medicamento foi indicado?

Seu médico prescreveu EZETROL™ para reduzir a quantidade de colesterol e de triglicérides no seu sangue.

O colesterol é uma das várias substâncias gordurosas encontradas na corrente sanguínea. O colesterol total é composto principalmente de LDL-colesterol e HDL-colesterol.

O LDL-colesterol é freqüentemente chamado de “mau” colesterol porque pode se depositar nas paredes das artérias formando placas. Eventualmente, essas placas podem causar estreitamento das artérias, podendo reduzir ou bloquear o fluxo sanguíneo para órgãos vitais, como o coração e o cérebro. Este bloqueio ao fluxo sanguíneo pode causar ataque cardíaco ou derrame.

O HDL-colesterol, por sua vez, é freqüentemente chamado de “bom” colesterol porque ajuda a evitar o depósito de “mau” colesterol nas artérias e protege contra doenças do coração.

Os triglicérides são outra forma de gordura no sangue que podem aumentar o risco de doenças do coração.

Se você tem sitosterolemia, seu médico prescreveu EZETROL™ para reduzir os níveis de esteróides vegetais em seu sangue.

Como o colesterol pode ser tratado?

O colesterol alto pode ser tratado de duas formas principais:

Alterações do Estilo de Vida – incluindo uma dieta redutora de colesterol, aumento da atividade física e controle do peso.

Uso de Medicamentos – medicamentos redutores do colesterol são usados em conjunto com as alterações do estilo de vida para ajudar a diminuir o colesterol. Seu médico prescreveu EZETROL™ para ajudar a reduzir o seu colesterol.

A maioria das pessoas terão a redução do colesterol dentro de duas semanas após o início da administração de EZETROL™. Entretanto, você deverá continuar tomando EZETROL™ pelo tempo que for indicado pelo seu médico. Se você interromper o uso de EZETROL™, seu colesterol poderá aumentar novamente.

Mesmo tomando medicamentos para tratar o colesterol alto, é importante que seu colesterol seja medido regularmente. Além disso, é importante você conhecer seus níveis atuais de colesterol e os níveis que deve obter.

Quando não devo usar este medicamento?

Contra-indicações

Você não deve tomar EZETROL™ se:

- apresentar hipersensibilidade (alergia) a EZETROL™ ou a qualquer um de seus componentes (veja **O que é EZETROL™ (ezetimiba)?**).

Advertências

Uso na gravidez e na amamentação

Se estiver grávida ou planeja engravidar, EZETROL™ pode não ser o medicamento correto para você.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Se estiver amamentando, EZETROL™ pode passar do seu leite para o seu bebê.

Uso Pediátrico

EZETROL™ não é recomendado para crianças com menos de 10 anos de idade.

Uso em Idosos

Não há precauções especiais.

O que devo dizer para o meu médico antes de tomar EZETROL™ ?

Precauções

Informe seu médico sobre quaisquer doenças (incluindo doença hepática ou problemas hepáticos [relativos ao fígado]) ou alergias atuais ou passadas.

Posso dirigir ou operar máquinas durante o tratamento com EZETROL™?

Não se espera que EZETROL™ interfira na sua capacidade de dirigir ou operar máquinas (veja **Quais efeitos adversos EZETROL™ pode causar?**).

Posso tomar EZETROL™ com outros medicamentos?

Interações medicamentosas

Você deve sempre informar seu médico sobre todos os medicamentos que esteja tomando ou planeja tomar, incluindo os adquiridos sem receita médica.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Este medicamento não é recomendado na faixa etária de 0 a 10 anos de idade.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Como devo tomar este medicamento?

Aspecto físico

EZETROL™ é um comprimido em forma de cápsula, de cor branca ou quase branca, com uma face lisa e a outra com a inscrição "414".

Características organolépticas

Veja **Aspecto físico**.

Dosagem

Tome um comprimido de 10 mg por via oral uma vez ao dia . EZETROL™ deve ser tomado conforme seu médico orientou. Continue a tomar outros medicamentos redutores de colesterol a menos que seu médico mande você parar.

Como usar

Pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Seu médico pode ter receitado EZETROL™ e outros medicamentos, para ajudá-lo a controlar melhor seu colesterol . Esses medicamentos podem ser uma vastatina, ou o fenofibrato; nesse caso, você pode tomar EZETROL™ no mesmo horário em que for tomar o outro medicamento.

Se seu médico prescreveu EZETROL™ com colestiramina (um sequestrante do ácido biliar) ou com qualquer outro sequestrante do ácido biliar, EZETROL™ deve ser tomado pelo menos duas horas antes ou quatro horas depois da ingestão do sequestrante do ácido biliar.

O que fazer se eu esquecer de tomar uma dose?

Tente tomar EZETROL™ conforme prescrito. Entretanto, se esquecer de tomar uma dose, reinicie o esquema usual tomando um comprimido por dia.

Siga as orientações de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Quais efeitos adversos EZETROL™ pode causar?

Reações

Nos estudos clínicos, EZETROL™ foi em geral bem tolerado. Os efeitos adversos geralmente foram leves e semelhantes em tipo e frequência aos efeitos adversos observados em pacientes que receberam placebo (um comprimido que não contém medicamento). Em geral, os efeitos adversos não provocaram a interrupção do tratamento com EZETROL™.

Quando EZETROL™ foi usado isoladamente, foram relatados os seguintes efeitos adversos comuns: dor de cabeça, dor abdominal e diarreia.

Quando tomado com uma vastatina, foram relatados os seguintes efeitos adversos comuns: dor de cabeça, cansaço, dor abdominal, prisão de ventre, diarreia, gases, náuseas, dores musculares e alterações em alguns exames laboratoriais de sangue.

Quando tomado com fenofibrato, foi relatado o seguinte efeito adverso comum: dor abdominal.

Além disso, foram relatados os seguintes efeitos adversos no uso geral: reações alérgicas (que podem requerer tratamento imediato), incluindo inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta que possa causar dificuldade para respirar ou engolir, erupções cutâneas, e urticária; dores articulares; dores musculares; alterações em alguns exames laboratoriais de sangue; problemas no fígado; inflamação no pâncreas, náuseas; cálculos na vesícula biliar; e inflamação da vesícula biliar.

Procure seu médico imediatamente se sentir dor muscular, dolorimento ou fraqueza musculares inexplicados enquanto estiver tomando EZETROL™ com uma vastatina. Esses problemas musculares podem ser graves em raras ocasiões e podem levar a destruição de músculo e conseqüente dano aos rins.

Converse com seu médico sempre que tiver um problema clínico que julgue estar relacionado a EZETROL™.

Se EZETROL™ foi prescrito para ser tomado com uma vastatina, seu médico poderá solicitar exames de sangue de rotina para verificar sua função hepática antes e depois de iniciar o tratamento.

"Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico".

O que devo fazer se alguém tomar uma grande quantidade de EZETROL™ de uma só vez?

Tome EZETROL™ apenas conforme prescrito. Se tomar uma quantidade maior de EZETROL™ do que a que foi prescrita entre em contato com seu médico.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Mantenha o medicamento acondicionado na embalagem original e em temperatura abaixo de 30°C.

Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na parte externa da embalagem. Nunca use medicamento com prazo de validade vencido; além de não obter o efeito desejado, pode prejudicar a sua saúde.

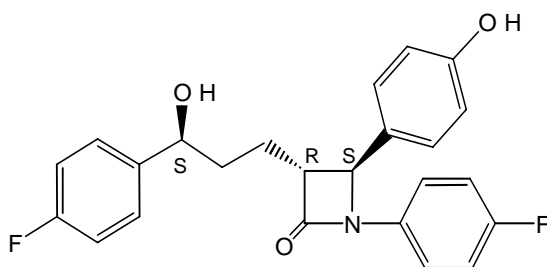
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Informações ao Profissional de Saúde

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Características Químicas

EZETROL™ é quimicamente descrito como 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3-(4-fluorofenil)-3(S)-hidroxipropil]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2-azetidinona. A fórmula empírica é C₂₄H₂₁F₂NO₃. Seu peso molecular é 409,4 e sua fórmula estrutural é a seguinte:



A ezetimiba é um pó branco, cristalino, largamente a muito solúvel em etanol, metanol e acetona, e praticamente insolúvel em água. Tem um ponto de fusão de aproximadamente 163°C e é estável em temperatura ambiente.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Mecanismo de Ação

EZETROL™ é ativo e potente por via oral e apresenta mecanismo de ação exclusivo, que difere de outras classes de compostos redutores do colesterol (por exemplo, vastatinas, seqüestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados do ácido fíbrico e fitosteróis).

A ezetimiba localiza-se na borda em escova dos enterócitos do intestino delgado, onde inibe a absorção do colesterol, promovendo redução do aporte de colesterol do intestino para o fígado. Isto leva à redução do estoque de colesterol hepático e ao aumento da depuração do colesterol sanguíneo. A ezetimiba não aumenta a excreção de ácido biliar (como os seqüestrantes de ácidos biliares) e não inibe a síntese hepática de colesterol (como as vastatinas). O alvo molecular da ezetimiba é o transportador de esterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), o qual é responsável pelo captação de colesterol e fitoesterol do intestino.

Em um estudo clínico de 2 semanas que envolveu 18 pacientes hipercolesterolêmicos, EZETROL™ inibiu a absorção intestinal de colesterol em 54% quando comparado ao placebo; ao inibir a absorção do colesterol intestinal, a ezetimiba reduz o aporte de colesterol para o fígado. As vastatinas

reduzem a síntese hepática de colesterol. Juntos, estes mecanismos distintos promovem redução complementar do colesterol. EZETROL™, administrado com uma vastatina, reduz o colesterol total (C-total), o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), a apolipoproteína B (Apo B) e os triglicérides (TG) e aumenta o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia mais do que cada tratamento isoladamente. A administração de EZETROL™ com fenofibrato é eficaz para melhorar os níveis séricos de colesterol total, de LDL-C de Apo B, de triglicérides, de HDL-C e de colesterol não-HDL em pacientes com hiperlipidemia mista.

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

A resposta máxima ou submáxima em geral é obtida em 2 semanas e se mantém durante o tratamento crônico.

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

Farmacocinética

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

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

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

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

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

Farmacocinética em Populações Especiais

Pacientes Pediátricos

A absorção e o metabolismo da ezetimiba são semelhantes em crianças e adolescentes (10 a 18 anos de idade) e adultos. Com base na ezetimiba total, não há diferenças farmacocinéticas entre adolescentes e adultos. Não estão disponíveis dados de farmacocinética na população pediátrica com menos de 10 anos de idade. A experiência clínica em pacientes pediátricos e adolescentes (idades entre 9 e 17 anos) é limitada aos pacientes com HFHo ou sitosterolemia.

Pacientes Idosos

As concentrações plasmáticas da ezetimiba total são, aproximadamente, 2 vezes mais elevadas nos indivíduos idosos (≥ 65 anos de idade) em relação aos jovens (18 a 45 anos de idade). A redução de LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis em indivíduos idosos e jovens tratados com EZETROL™; portanto, não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos.

Insuficiência Hepática

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

Insuficiência Renal

Após a administração de uma única dose de 10 mg de ezetimiba a pacientes com doença renal grave ($n= 8$; ClCr médio ≤ 30 mL/min/1,73 m²), a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vez quando comparada àquela de indivíduos saudáveis ($n= 9$); esse resultado não é considerado clinicamente relevante. Não é necessário ajuste posológico para pacientes com disfunção renal. Neste mesmo estudo, a exposição à ezetimiba total de um paciente submetido a transplante renal e que estava recebendo múltiplas medicações, inclusive ciclosporina, foi 12 vezes maior.

Sexo

As concentrações plasmáticas da ezetimiba total são discretamente mais elevadas (<20%) em mulheres em relação aos homens. A redução de LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis entre homens e mulheres que receberam ezetimiba. Não é necessário, portanto, ajuste posológico com base no sexo.

Raça

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

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hipercolesterolemia Primária

Monoterapia

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

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

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

^a Alteração % mediana em relação ao período basal

Co-Administração com uma Vastatina

EZETROL™ Iniciado Concomitantemente com uma Vastatina

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

Tabela 2: Alteração % Média em Relação ao Período Basal na Concentração Plasmática do LDL-C Calculado para EZETROL™ Administrado com Vastatinas

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

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

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

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

^a Alteração % mediana

EZETROL™ Adicionado à Terapia Preexistente com Vastatina

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, de 8 semanas de duração, 769 pacientes com hipercolesterolemia que já recebiam monoterapia com vastatina e cujos níveis de LDL-C estavam fora das metas estabelecidas pelo National Cholesterol Education Program (NCEP) (meta de LDL-C de 100 a 160 mg/dL, dependendo das características no período basal) foram distribuídos de modo randômico para receber EZETROL™ 10 mg ou placebo, além da terapia já em andamento com vastatina.

Entre os pacientes que recebiam vastatina e cujos níveis de LDL-C estavam fora da meta no período basal (~82%), 72% e 19% dos pacientes distribuídos de modo randômico para EZETROL™ e placebo, respectivamente, atingiram a meta no final do estudo.

EZETROL™ adicionado à terapia preexistente com vastatina reduziu significativamente os níveis de colesterol total, LDL-C, Apo B e TG e aumentou o nível de HDL-C em comparação com o placebo (Tabela 4). As reduções de LDL-C foram uniformes entre todas as vastatinas.

Tabela 4: Resposta Média à Adição de EZETROL™ à Terapia Preexistente com Vastatina^a em Pacientes com Hipercolesterolemia (Alteração % Média em Relação ao Período Basal)

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

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

^b Alteração % mediana em relação ao período basal

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

EZETROL™ ou placebo adicionados à terapia com vastatina reduziram a proteína C reativa em 10% ou 0% em relação ao período basal, respectivamente (valores medianos).

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

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

Co-administração com fenofibrato

Em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, que envolveu pacientes com hiperlipidemia mista, 625 pacientes foram avaliados durante até 12 semanas e 576, durante até 1 ano. Os pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber placebo, EZETROL™ isoladamente, 160 mg de fenofibrato isoladamente ou EZETROL™ e 160 mg de fenofibrato. EZETROL™ co-administrado com fenofibrato reduziu significativamente o colesterol total, o LDL-C, a Apo B e o colesterol não-HDL em comparação com a monoterapia com fenofibrato. A redução porcentual dos TGs e o aumento porcentual do HDL-C obtidos pela co-administração de EZETROL™ com fenofibrato foram comparáveis aos observados com o fenofibrato administrado isoladamente (veja a tabela 5).

Tabela 5: Resposta ao EZETROL™ e ao fenofibrato iniciados simultaneamente para pacientes com hiperlipidemia mista (alteração % média^a em relação ao período basal, sem tratamento^b na 12ª semana)

Tratamento (Dose Diária)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	Col. não- HDL
Placebo	63	0	0	-1	-9	+3	0
EZETROL™	185	-12	-13	-11	-11	+4	-15
fenofibrato 160 mg	188	-11	-6	-15	-43	+19	-16
EZETROL™ + fenofibrato 160 mg	183	-22	-20	-26	-44	+19	-30

^a Para os triglicérides, alteração % mediana a partir do período basal.

^b Período basal – sem medicamento redutor de lípidos

As melhoras nos endpoints lipídicos após 1 ano de tratamento foram consistentes com os dados obtidos na 12ª semana mostrados acima.

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

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

Tabela 6: Resposta Média a EZETROL™ em Pacientes com HFHo (Alteração % Média em Relação ao Período Basal)

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

Sitosterolemia Homozigótica (Fitosterolemia)

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

As reduções dos níveis de sitosterol e de campesterol foram consistentes entre os pacientes que receberam EZETROL™ concomitantemente com sequestrantes de ácidos biliares (n= 8) e os pacientes que não receberam esses agentes (n= 21).

INDICAÇÕES

Hipercolesterolemia Primária

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

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

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

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

Sitosterolemia Homozigótica (Fitosterolemia)

EZETROL™ é indicado para a redução dos níveis elevados de sitosterol e campesterol em pacientes com sitosterolemia familiar homozigótica.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente desta medicação.

Quando EZETROL™ for administrado com uma vastatina ou com fenofibrato, a bula desses medicamentos deverá ser consultada.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Mantenha o medicamento acondicionado na embalagem original e em temperatura abaixo de 30°C.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

O paciente deve estar sob dieta redutora de lípides adequada e deve continuá-la durante o tratamento com EZETROL™.

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

Uso em Idosos

Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (veja **Farmacocinética em Populações Especiais**).

Uso em Pacientes Pediátricos

Crianças e adolescentes com idade ≥ 10 anos: não é necessário ajuste posológico (veja **Farmacocinética em Populações Especiais**).

Crianças com menos de 10 anos de idade: o tratamento com EZETROL™ não é recomendado.

Uso na Insuficiência Hepática

Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5 a 6). O tratamento com a ezetimiba não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9) ou grave (escore de Child-Pugh >9) (veja **ADVERTÊNCIAS e Farmacocinética em Populações Especiais**).

Uso na Insuficiência Renal

Não é necessário ajuste posológico para pacientes com disfunção renal (veja **Farmacocinética em Populações Especiais**).

Co-administração com Sequestrantes de Ácidos Biliares

EZETROL™ deve ser administrado no mínimo duas horas antes ou no mínimo quatro horas depois da administração de sequestrantes de ácidos biliares.

ADVERTÊNCIAS

Quando EZETROL™ for administrado com uma vastatina ou com fenofibrato, a bula desses medicamentos deverá ser consultada.

Enzimas Hepáticas

Em estudos controlados da co-administração de EZETROL™ e uma vastatina, foram observadas elevações consecutivas das transaminases ($\geq 3x$ o limite superior da normalidade [LSN]). **Quando EZETROL™ for co-administrado com uma vastatina, deverão ser realizados testes de função hepática no início do tratamento e de acordo com as recomendações para a vastatina (veja REAÇÕES ADVERSAS).**

Músculo esquelético

Em estudos clínicos, não foi verificado excesso de miopatia ou rabdomiólise associado a EZETROL™ em comparação com o braço controle (placebo ou vastatina isoladamente). Entretanto, miopatia e rabdomiólise são reações adversas conhecidas das vastatinas e de outros fármacos redutores de lipídeos. Em estudos clínicos, a incidência de CPK > 10 vezes o LSN (Limite Superior da Normalidade) foi de 0,2% para EZETROL™ versus 0,1% para o placebo, e de 0,1% para EZETROL™ co-administrado com uma vastatina versus 0,4% para as vastatinas isoladamente.

Na experiência pós-comercialização com EZETROL™, foram relatados casos de miopatia e rabdomiólise independentemente da causalidade. A maioria dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise estava tomando uma vastatina antes de iniciar o tratamento com EZETROL™. No entanto, a rabdomiólise foi relatada muito raramente na monoterapia com EZETROL™ e muito raramente com a adição de EZETROL™ a agentes conhecidos por estarem associados ao risco aumentado de rabdomiólise. Todos os pacientes que iniciam a terapia com EZETROL™ devem ser alertados do risco de miopatia e que devem relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. EZETROL™ e qualquer vastatina que o paciente esteja tomando concomitantemente devem ser imediatamente descontinuados se houver suspeita ou for comprovada a miopatia. A presença destes sintomas e um nível de creatina fosfoquinase (CPK) > 10 vezes o Limite Superior da Normalidade indica miopatia.

Insuficiência Hepática

Uma vez que os efeitos da maior exposição à ezetimiba **em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave** são desconhecidos, **EZETROL™ não é recomendado** para esses pacientes (veja **Farmacocinética em Populações Especiais**).

Fibratos

A co-administração de ezetimiba com outros fibratos, exceto com o fenofibrato, não foi estudada. Portanto, **a co-administração de EZETROL™ e fibratos (exceto o fenofibrato) não é recomendada** (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Fenofibrato

Se houver suspeita de colelitíase em um paciente recebendo EZETROL™ e fenofibrato, a vesícula biliar deve ser examinada e a prescrição de outro tratamento redutor de colesterol deve ser considerada (veja **REAÇÕES ADVERSAS** e a bula do fenofibrato).

Ciclosporina

Deve-se ter cautela ao prescrever ezetimiba para pacientes que estejam utilizando ciclosporina; as concentrações de ciclosporina devem ser monitoradas nesses pacientes (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Varfarina

Se EZETROL™ for acrescentado à terapia com varfarina ou outro anticoagulante cumarínico, a Razão Normalizada Internacional (*International Normalized Ratio* - INR) deve ser adequadamente monitorada (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Gravidez

Categoria de Risco de Gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

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

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

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

Nutrizes

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes Idosos

As concentrações plasmáticas da ezetimiba total são, aproximadamente, 2 vezes mais elevadas nos indivíduos idosos (≥ 65 anos de idade) em relação aos jovens (18 a 45 anos de idade). A redução de LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis em indivíduos idosos e jovens que recebem EZETROL™. Não é necessário, portanto, ajuste posológico para pacientes idosos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

Ciclosporina: em um estudo que envolveu oito pacientes submetidos a transplante renal, com *clearance* de creatinina >50 mL/min e que estavam recebendo dose estável de ciclosporina, uma única dose de 10 mg de ezetimiba resultou em aumento de 3,4 vezes (variação de 2,3 a 7,9 vezes) da AUC média para a ezetimiba total em comparação com uma população de controle sadia de outro estudo (n= 17). Em um estudo diferente, um paciente submetido a transplante renal com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina de 13,2 mL/min/1,73 m²) que estava recebendo diversos medicamentos, inclusive ciclosporina, apresentou exposição 12 vezes maior à ezetimiba total em comparação com os controles de comparação. Em um estudo cruzado de dois períodos, a administração de 20 mg de ezetimiba diariamente durante 8 dias com uma única dose de 100 mg de ciclosporina no 7º dia a 20 indivíduos saudáveis resultou em aumento de 15%, em média, na AUC da ciclosporina (variação de 10% de redução a 51% de aumento) quando comparado a uma dose única 100-mg de ciclosporina isoladamente (veja **ADVERTÊNCIAS**).

Fibratos: a segurança e a eficácia da co-administração de ezetimiba e fenofibrato foram avaliadas em um estudo clínico (veja **REAÇÕES ADVERSAS e RESULTADOS DE EFICÁCIA, Co-Administração com fenofibrato**); a co-administração da ezetimiba com outros fibratos não foi estudada. Os fibratos podem aumentar a excreção biliar de colesterol, levando à colelitíase. Em um estudo pré-clínico conduzido em cães, a ezetimiba aumentou as concentrações de colesterol na vesícula biliar. Embora a importância para os seres humanos deste achado pré-clínico seja desconhecida, a co-administração de EZETROL™ com fibratos (exceto com o fenofibrato) não é recomendada até que o uso em pacientes seja estudado.

Fenofibrato: em um estudo farmacocinético, a administração concomitante de fenofibrato aumentou as concentrações de ezetimiba total em aproximadamente 1,5 vezes. Esse aumento não foi considerado clinicamente significativo.

Genfibrozila: em um estudo farmacocinético, a administração concomitante de genfibrozila aumentou as concentrações de ezetimibe total em aproximadamente 1,7 vezes. Esse aumento não foi considerado clinicamente significativo. Não estão disponíveis dados clínicos.

Vastatinas: não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente importantes quando a ezetimiba foi co-administrada com atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina ou rosuvastatina.

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

REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos de 8 a 14 semanas de duração, nos quais EZETROL™ 10 mg/dia foi administrado isoladamente, com uma vastatina ou com fenofibrato para 3.551 pacientes, demonstraram que: EZETROL™ de um modo geral foi bem tolerado, as reações adversas foram usualmente leves e transitórias, a incidência global das reações adversas relatadas com o uso de EZETROL™ foi semelhante àquela relatada com o placebo e a taxa de descontinuação por experiências adversas foi comparável entre EZETROL™ e o placebo.

A seguir, as experiências adversas comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$) relacionadas à medicação, relatadas por pacientes que utilizavam EZETROL™ isoladamente (n= 1.691), co-administrado com uma vastatina (n= 1.675) ou co-administrado com fenofibrato (n= 185):

EZETROL™ administrado isoladamente: cefaléia; dor abdominal, diarreia.

EZETROL™ co-administrado com uma vastatina: cefaléia, fadiga; dor abdominal, constipação, diarreia, flatulência, náuseas; aumento de ALT, aumento de AST; mialgia.

EZETROL™ co-administrado com fenofibrato: dor abdominal

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo que envolveu pacientes com hiperlipidemia mista, 625 pacientes foram avaliados durante até 12 semanas e 576, durante até 1 ano. Esse estudo não foi projetado para comparar eventos infrequentes entre os grupos de tratamento. As taxas de incidência (IC de 95%) de elevações clinicamente importantes das transaminases séricas (>3 vezes o LSN⁺ consecutivas) foram 4,5% (1,9; 8,8) e 2,7% (1,2; 5,4) para a monoterapia com fenofibrato e para a co-administração de EZETROL™ com fenofibrato, respectivamente, ajustadas para a exposição ao tratamento. As taxas correspondentes de incidência de colecistectomia foram 0,6% (0,0; 3,1) e 1,7% (0,6; 4,0) para a monoterapia com fenofibrato e para a co-administração de EZETROL™ com fenofibrato, respectivamente (veja **ADVERTÊNCIAS**). Não ocorreram elevações de CPK > 10 vezes o LSN em nenhum dos grupos de tratamento nesse estudo.

⁺ LSN = limite superior da normalidade

Valores Laboratoriais

Em estudos clínicos controlados utilizando-se monoterapia, a incidência de aumentos clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST $\geq 3x$ LSN, consecutivas) foi semelhante entre EZETROL™ (0,5%) e placebo (0,3%). Em estudos utilizando-se co-administração, a incidência foi de 1,3% para pacientes que receberam EZETROL™ em combinação com uma vastatina e de 0,4% para pacientes que receberam vastatina isoladamente. Esses aumentos em geral foram assintomáticos, não associados à colestase e retornaram aos valores do período basal após a descontinuação do tratamento ou mediante tratamento contínuo (veja **ADVERTÊNCIAS**).

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

Experiência Pós-comercialização

Após a comercialização foram relatadas as seguintes reações adversas em pacientes que utilizavam EZETROL™ e vastatina, independentemente da determinação da causalidade: reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, erupções cutâneas, e urticária; artralgia; mialgia; aumento de CPK; elevações das transaminases hepáticas; hepatite, trombocitopenia; pancreatite, náuseas; colelitíase; colecistite; e, muito raramente, miopatia/rabdomiólise (veja **ADVERTÊNCIAS**).

SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdosagem com EZETROL™. A administração de 50 mg/dia de ezetimiba a 15 indivíduos sadios durante até 14 dias ou de 40 mg/dia a 18 pacientes com hipercolesterolemia primária por até 56 dias foi, em geral, bem tolerada. Foram relatados poucos casos de superdosagem com EZETROL™ dos quais a maioria não foi associada a experiências adversas. As experiências adversas relatadas não foram graves. No caso de superdosagem deverão ser instituídas medidas sintomáticas e de suporte.

ARMAZENAGEM

Mantenha o medicamento acondicionado na embalagem original e em temperatura abaixo de 30°C.

"Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico".

“VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA”

Número de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Registro MS - 1.0029.0076

Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Produzido por:

Schering-Plough Products

Pridco Industrial Park

State Road 183

Las Piedras, Puerto Rico 00771

Embalado por:

Schering-Plough S.A. de C.V.

Avenida 16 de septiembre, 301

16090 - Xochimilco, México, D.F.

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

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

CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

WPC 072005

™ Marca registrada de MSP Singapore Company, LLC.

MSD *On Line* 0800-0122232

E-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br