



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 139/2012

Brasília, março de 2012.

Princípios Ativos da associação medicamentosa: ezetimiba + sinvastatina

Nomes Comerciais¹: Vytorin®, Zetsim®

Medicamento de Referência: Vytorin®

Medicamentos Similares: Zetsim®

Sumário

1. O que é a associação em dose fixa ezetimiba + sinvastatina?	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?.....	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	3
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	3
5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?	5
6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a associação de ezetimiba + sinvastatina?	6
7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?	7
8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	8

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.
- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.
- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é a associação em dose fixa ezetimiba + sinvastatina?

Ezetimiba + sinvastatina é uma associação em dose fixa, uma combinação de dois princípios ativos em uma mesma forma farmacêutica, presente nos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos. Sua forma de apresentação é comprimido contendo 10 mg + 10 mg, 10 mg + 20 mg, 10 mg + 40 mg e 10 mg + 80 mg.

A ezetimiba inibe a absorção do colesterol, diminuindo assim a oferta de colesterol do intestino para o fígado; as vastatinas reduzem a síntese hepática do colesterol e juntos, esses mecanismos distintos propiciam redução complementar do colesterol. O mecanismo de ação molecular não é inteiramente compreendido².

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Terapia adjuvante à dieta para reduzir níveis elevados de colesterol total, colesterol ligado a lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B), triglicérides (TG) e colesterol não ligado a lipoproteína de alta densidade (não-HDL-C).

² Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25959-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25959-1-0].PDF). Acesso em: 18/10/2013.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

2. Para aumentar os níveis de colesterol ligado a lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou hiperlipidemia mista.

3. Indicado para reduzir os níveis elevados de colesterol total e de LDL-C em pacientes com Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo). Os pacientes também podem receber tratamentos adjuvantes (p. ex., aférese de LDL).

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante sítio eletrônico da ANVISA, o medicamento **possui** preço registrado na CMED³.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Estudo com grupos de pacientes com doença arterial periférica (PAD) mostrou **não ter ocorrido benefício adicional com a adição de ezetimiba a pacientes já em uso de estatinas**⁴.

³

Disponível

em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/55d99e8041151a71ad7eaf0ea338d2ac/LISTA+CONFORMIDADE_2013-09-11.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 18/10/2013.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Ensaio clínico⁵ teve como objetivo secundário comparar a segurança e a eficácia do tratamento com a combinação ezetimiba + sinvastatina em relação à monoterapia com sinvastatina, em pacientes com esteatose hepática (Doença não-alcóolica do fígado gorduroso). As determinações das enzimas hepáticas (AST, ALT e CK) foram consideradas parâmetros de segurança, ou seja, quanto menor o aumento destas, maior a segurança da intervenção medicamentosa. Comparando os dois grupos de tratamento, **a monoterapia com sinvastatina* reduziu ALT** (37,11 + / -8,01 vs 31,21 + / -7,08 U / L, p <0,0112) **e AST** (35,61 + / -7,20 vs 27,10 + / -5,22 U / L, p < ou = 0,0001) **a uma extensão significativamente maior em comparação com a combinação de ezetimiba / sinvastatina**, enquanto **não houve diferença significativa entre os dois tratamentos relativas à diminuição do colesterol, a redução de triglicéridos e de colesterol de elevação dos níveis de HDL.**

De acordo com estudo realizado por Neal e Jones⁶, 2006, estudos com sinvastatina têm dados de resultados significativos para redução de risco cardiovascular, o que não ocorre para a ezetimiba.

No estudo VYVA⁷ houve uma redução estatisticamente semelhante nos níveis de LDL entre aqueles que receberam a combinação ezetimiba + sinvastatina (10/20 mg) daqueles que receberam **atorvastatina* 80 mg**. No entanto, **a redução da proteína C reativa - PCR** (marcador inflamatório) **foi maior no grupo da atorvastatina 80 mg em comparação com a associação ezetimiba + sinvastatina 10/20 mg**. Os autores consideram que as diferenças na redução da PCR entre terapias que atinjam a redução do LDL semelhante pode ser uma

⁴ West AM, Anderson JD, Meyer CH, *et al*. The effect of ezetimibe on peripheral arterial atherosclerosis depends upon statin use baseline. *Atherosclerosis* 2011; DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.005.

⁵ Abel T, Fehér J, Dinya E, Eldin MG, Kovács A. Safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit.* 2009 Dec;15(12):MS6-11.

*** Medicamento disponível no SUS.**

⁶ Neal, R. C.; Jones, P. H. Complementary Therapy to Target LDL Cholesterol: The Role of the Ezetimibe/Simvastatin Combination. *Vasc Health Risk Manag.* 2006 March; 2(1): 31-38. Published online 2006 March.

⁷ Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Am Heart J* 2005;149:464 - 73.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

informação importante para os médicos escolherem a terapia hipolipemiante, baseando-se não só na redução de LDL, mas também na redução da PCR. Ensaios clínicos devem se concentrar em ambas as medidas de LDL e diminuição de PCR e os seus efeitos independentes sobre os resultados para ver se este último é um mecanismo importante para os benefícios clínicos da terapia com estatina.

5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS⁸ é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, **o que antes era feito pela extinta Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde, antiga e inexistente CITEC/MS.**

Nesse sentido, quando submetido à CONITEC-SUS um processo de análise de incorporação de tecnologia, esse órgão dispõe de 180 dias para analisá-lo, contados da data do protocolo do pedido, podendo prorrogar por mais 90 dias a análise, caso as circunstâncias do caso exigirem⁹.

⁸ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. § 1º A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, cuja composição e regimento são definidos em regulamento, contará com a participação de 1 (um) representante indicado pelo Conselho Nacional de Saúde e de 1 (um) representante, especialista na área, indicado pelo Conselho Federal de Medicina. § 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente: I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso; II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.”

⁹ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Até o presente momento não há manifestação expressa da CONITEC a respeito do medicamento desta Nota Técnica, no entanto, a **CITEC** realizou estudo sobre a utilização de **ezetimiba + sinvastatina** e posiciona-se da seguinte forma:

“Em manifestação deste colegiado, foi relatado que não foram encontrados estudos que tenham avaliado desfechos clínicos (mortalidade e incidência de infarto do miocárdio).

A ausência de estudos demonstrando benefício clínico, associado ao fato de já serem oferecidos pelo SUS medicamentos com evidência de capacidade para evitar tais desfechos, sugere a não incorporação deste medicamento como instrumento de saúde pública.”

6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a associação de ezetimiba + sinvastatina?

O Food and Drug Administration - FDA alertou que o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, é maior em doentes tratados com sinvastatina 80 mg em comparação com outras terapias com doses mais baixas de sinvastatina. Portanto, a dose de 10/80-mg Vytorin deve ser utilizado apenas em pacientes que tomam Vytorin 10/80 mg cronicamente (por exemplo, durante 12 meses ou mais) sem evidência de toxicidade no músculo.

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise, e para relatar imediatamente qualquer dor muscular inexplicável, sensibilidade ou fraqueza. Se os sintomas ocorrerem, o tratamento deve ser interrompido imediatamente¹⁰.

Art. 19-R. A incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19-Q serão efetuadas mediante a instauração de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

¹⁰ Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm208609.htm>. Acesso em: 18/10/2013.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

De acordo com alerta publicado pela Anvisa¹¹, em virtude de estudos recentes que apontam um risco aumentado de miopatia para doentes que tomam sinvastatina 80mg por dia, em comparação com doentes que ingerem doses mais baixas deste fármaco, ou outras drogas da mesma classe, a Anvisa informa aos profissionais de saúde e pacientes que foram solicitadas alterações na bula para incluir novas contra indicações e as limitações de dose para o uso de sinvastatina com certos medicamentos.

O risco de miopatia parece ser maior durante o primeiro ano de tratamento, sendo muitas vezes o resultado de interações com determinados medicamentos, e é freqüentemente associado a uma predisposição genética para a sinvastatina relacionado com miopatia. A forma mais grave de miopatia, chamada rabdomiólise, pode danificar os rins e levar à insuficiência renal que pode ser fatal.

Sinvastatina 80 mg não deve ser iniciado em pacientes novos, incluindo os doentes que já tomam doses menores do medicamento.

7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

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.

Os efeitos adversos mais comuns relatados foram: tontura, dor de cabeça, dores musculares e cansaço ou fraqueza incomuns.

¹¹

Disponível

em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/busca!/ut/p/c5/jZDJboNADlafhQeIqxqFhKEcyLMMSlhTCckEQAkUQoCVqRzx9QOo1qPbJ-vXZ8odStHSf_zR1_miGPu9QjFKcWT41dABecoN3BYxDcKaSRVxtv1_yBGfwomRYaaLL9CDay4yPBAXdcLDguwDuH_0y5_9ze2P7Nm2itO6GYvkuUq4tUwa5VITIPM1H6GjBm-6gN6pJCv-UeLZw8t7aqpRYIIoDkRNghZdO9az4bHcZfe2760mFx6aPXF7KvmYlz5CWpYX9gtOGcBjZ0-qY8kdt0r83CRfdKQQ9Hqe9vAmm_4dehwv6HxHobxfGsrmeOeNybe4g!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a//AnvisaPortal/Anvisa/Pos - Comercializacao - Pos - Uso/Farmacovigilancia/Assunto de Interesse/INFORMES/Informes de 2011/Informe SNVS Anvisa Nuvig GFARM n 06 de 29 de agosto de 2011. Acesso em: 18/10/2013.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Além disso, os seguintes efeitos adversos foram relatados com o uso de comprimidos de ezetimiba ou de sinvastatina (os dois princípios ativos existentes no comprimido de VYTORIN®):

- reações alérgicas, incluindo inchaço da face, dos lábios, da língua e/ou da garganta que podem causar dificuldade para respirar ou engolir (o que pode exigir tratamento imediato) e erupções na pele.

A sinvastatina, a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, ocasionalmente provoca miopatia que se manifesta como dor ou fraqueza musculares e creatina quinase (CK) acima de 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN). Algumas vezes a miopatia apresenta-se como rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda secundária à mioglobinúria, raramente levando a óbito. O risco de miopatia é aumentado por níveis elevados de atividade inibitória da HMG-CoA redutase no plasma.

CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer dos excipientes.
- Hepatopatia ativa ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas.
- Gravidez e lactação.

8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente, o SUS oferece: **sinvastatina** (medicamento hipolipemiante) e o fitoterápico **alcachofra (Cynara scolymus L.)**, indicado para tratamento dos sintomas de dispepsia funcional (síndrome do desconforto pós-prandial) e de hipercolesterolemia leve a moderada. Apresenta ação colagoga e colerética. **Sinvastatina e alcachofra** são disponibilizadas por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

O SUS também oferece tratamento medicamentoso por meio do **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.554 de 30 de julho de 2013.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento de DISLIPIDEMIAS (CID 10: E78) em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares está regulamentado por meio da **portaria nº 200 de 25 de fevereiro de 2013**¹².

Segundo tais normas, editadas em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe às Secretarias Estaduais de Saúde - SES programar o quantitativo de todos os medicamentos que fazem parte desse Componente e:

À União cabe **financiar, adquirir e distribuir aos Estados** os medicamentos do Grupo 1A. Por sua vez, aos Estados cabe dispensar os medicamentos do Grupo 1A à população. À União cabe **financiar** os medicamentos do Grupo 1B, cabendo às SES adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 1B. Aos Estados cabe **financiar, adquirir e dispensar** à população os medicamentos do Grupo 2. Aos Municípios cabe financiar, conjuntamente com a União e Estados, adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 3, os quais estão inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Os medicamentos disponibilizados são:

- **Atorvastatina***: comprimidos de 10, 20, 40 e 80 mg.

¹² Disponível em :<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_dislipidemia_prev_ev_card_pancr_.pdf >.
Acesso em 18/10/2013.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

- **Fluvastatina***: cápsula de 20 e 40 mg.
- **Lovastatina***: comprimidos de 10, 20 e 40 mg.
- **Pravastatina***: comprimidos de 10, 20 e 40 mg.
- **Sinvastatina****: comprimidos de 10, 20 e 40 mg.
- **Bezafibrato***: comprimidos e drágeas de 200 mg e comprimidos de desintegração lenta de 400 mg.
- **Ciprofibrato***: comprimidos de 100 mg.
- **Etofibrato***: cápsula de 500 mg.
- **Fenofibrato***: cápsulas de 200 mg e cápsulas de liberação retardada de 250 mg.
- **Genfibrozila***: comprimidos de 600 e 900 mg.
- **Ácido nicotínico***: comprimidos de 250, 500 e 750 mg.

*: **GRUPO 2**: Medicamentos **financiados pelas Secretarias de Estado da Saúde** para tratamento das doenças contempladas no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

****: GRUPO 3**: Medicamentos cuja dispensação é de **responsabilidade dos municípios e Distrito Federal** para tratamento das doenças contempladas no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.