



## **ZETSIM<sup>®</sup>** **ezetimiba/sinvastatina**

### **FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

#### **Uso Oral**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO (10 a 17 anos de idade)**

ZETSIM é apresentado na forma de comprimidos os quais contêm:

- 10 mg de ezetimiba e 10 mg de sinvastatina - ZETSIM (ezetimiba/sinvastatina) 10/10. Embalagem com 28 comprimidos.
- 10 mg de ezetimiba e 20 mg de sinvastatina - ZETSIM (ezetimiba/sinvastatina) 10/20. Embalagem com 14 ou 28 comprimidos.
- 10 mg de ezetimiba e 40 mg de sinvastatina - ZETSIM (ezetimiba/sinvastatina) 10/40. Embalagem com 14 ou 28 comprimidos.

Excipientes: hidroxianisol butilado, ácido cítrico monoidratado, croscarmelose sódica, hidroxipropilmetilcelulose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina e propilgalato.

### **Informações ao Paciente**

#### **Como este medicamento funciona?**

ZETSIM age de duas maneiras para diminuir o colesterol: reduz o colesterol que é absorvido no trato digestivo e o colesterol que é produzido pelo próprio organismo. ZETSIM não ajuda você a emagrecer.

Além da dieta, adultos podem tomar ZETSIM, sozinho ou com fenofibrato, outro medicamento redutor do colesterol. ZETSIM aumenta o efeito redutor de colesterol do fenofibrato.

#### **Por que este medicamento foi indicado?**

Seu médico lhe prescreveu ZETSIM para reduzir a quantidade de colesterol e triglicérides presentes no seu sangue. O colesterol é uma das várias substâncias gordurosas que podem ser encontradas na corrente sanguínea. Seu colesterol total é composto, principalmente, de LDL-colesterol e HDL-colesterol.

O LDL-colesterol é comumente chamado de “mau” colesterol, porque pode se acumular nas paredes das suas artérias e formar uma placa, o que pode causar um estreitamento da artéria e, desse modo, retardar ou bloquear o fluxo sanguíneo para órgãos vitais como o coração e o cérebro. Esse bloqueio pode resultar em um ataque cardíaco ou em um acidente vascular cerebral (derrame).

O HDL-colesterol é comumente chamado de “bom” colesterol, porque ajuda a evitar que o “mau” colesterol se acumule nas artérias e, desse modo, protege contra doenças cardíacas.

Os triglicérides são outra forma de gordura no sangue que em excesso pode aumentar o risco de doença cardíaca.

### **De que maneira o colesterol alto pode ser tratado?**

Há duas maneiras de reduzir os níveis altos de colesterol:

**Mudanças no estilo de vida** – inclui dieta redutora de colesterol, aumento da atividade física e controle do peso.

**Medicamentos** – os medicamentos redutores de colesterol são utilizados juntamente com as alterações do estilo de vida para ajudar a diminuir o colesterol. Seu médico prescreveu ZETSIM para ajudar a diminuir o seu colesterol.

### **O que eu devo saber antes e durante o tratamento com ZETSIM ?**

É importante que você tome ZETSIM diariamente, conforme prescrito pelo seu médico.

Mesmo que esteja tomando medicamento para tratar o colesterol alto, é importante fazer o exame de colesterol regularmente. Você deve conhecer os seus níveis de colesterol e as metas apropriadas para o seu caso.

### **Quando não devo usar este medicamento?**

#### **CONTRA-INDICAÇÕES**

Você não deve tomar ZETSIM se:

- for hipersensível (alérgico) à ezetimiba, sinvastatina ou a qualquer outro componente dos comprimidos de ZETSIM
- tiver doenças ativas do fígado
- estiver grávida ou amamentando

Advertências

#### **Uso na gravidez e amamentação**

**Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

Não tomar ZETSIM se estiver grávida, tentando engravidar ou com suspeita de gravidez. Se você engravidar enquanto estiver tomando ZETSIM, interrompa o tratamento e fale com seu médico imediatamente.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Não tome ZETSIM se você estiver amamentando.

**Uso pediátrico**

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

**Uso em idosos**

Não há precauções especiais.

**PRECAUÇÕES****O que devo informar ao meu médico antes de tomar ZETSIM (ezetimiba/sinvastatina)?**

Informe ao seu médico sobre outros medicamentos que estiver tomando ou que planeje tomar, incluindo os que são vendidos sem receita. Informe também, sobre qualquer problema de saúde (especialmente doença ou problemas no fígado), bem como alergias que você tem ou já teve.

Informe seu médico se consome quantidades consideráveis de álcool ou se já teve doença do fígado.

**Procure seu médico imediatamente se você apresentar dor, dolorimento ou fraqueza muscular sem uma razão evidente (por exemplo, dor causada por exercício físico). Em raras ocasiões, podem ocorrer problemas musculares graves, incluindo destruição de músculos, o que causa problemas nos rins.**

O risco de destruição do músculo é maior com doses mais altas de ZETSIM, bem como em pacientes com problemas nos rins.

**Posso dirigir ou operar máquinas enquanto estiver tomando ZETSIM?**

Foram relatados efeitos adversos com ZETSIM que podem afetar a capacidade para dirigir ou operar máquinas. Os efeitos adversos com ZETSIM podem variar de um indivíduo para outro (veja **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**).

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS****Posso tomar ZETSIM com outros medicamentos?**

O risco de problemas musculares pode aumentar quando ZETSIM é tomado ao mesmo tempo com qualquer um dos medicamentos relacionados abaixo (veja **Quais efeitos adversos ZETSIM pode causar?**). Portanto é particularmente importante informar ao seu médico se estiver tomando:

- ciclosporina
- agentes antifúngicos (como itraconazol ou cetoconazol)
- derivados do ácido fibríco (como genfibrozila e bezafibrato)
- os antibióticos eritromicina, claritromicina, telitroicina e ácido fusídico.

- inibidores da protease do HIV (como indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir)
- o antidepressivo nefazodona
- amiodarona (um medicamento usado para tratar irregularidades do ritmo cardíaco)
- verapamil ou diltiazem (medicamentos usados para tratar hipertensão, angina ou outras doenças do coração)

Também é importante informar ao seu médico se estiver tomando anticoagulantes (medicamentos que evitam a formação de coágulos sanguíneos, como varfarina, femprocumona ou acenocumarol).

Você deve sempre informar ao seu médico todos os medicamentos que está tomando ou que planeje tomar, incluindo os que são vendidos sem receita.

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

**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.**

**Esse medicamento não é recomendado para crianças menores de 10 anos (veja **Uso pediátrico**).**

### **Como devo usar este medicamento?**

#### ASPECTO FÍSICO

Os comprimidos são brancos, em formato de cápsula e contêm as seguintes inscrições, dependendo das concentrações de ZETSIM:

- ZETSIM (ezetimiba/sinvastatina) 10/10: 311
- ZETSIM (ezetimiba/sinvastatina) 10/20: 312
- ZETSIM (ezetimiba/sinvastatina) 10/40: 313

#### CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Veja **Aspecto Físico**

#### DOSE

- Adultos: tome diariamente um comprimido de ZETSIM 10/10, 10/20 ou 10/40 por via oral, à noite.
- Adolescentes (10 a 17 anos de idade): tome diariamente um comprimido de ZETSIM 10/10, 10/20 ou 10/40 por via oral, à noite.

#### COMO USAR

- ZETSIM pode ser tomado com ou sem alimentos.

- Seu médico poderá prescrever ZETSIM junto com outro medicamento denominado fenofibrato, para ajudar a controlar seus níveis de colesterol. Nesse caso, ZETSIM e fenofibrato poderão ser tomados ao mesmo tempo.
- Se o seu médico prescreveu ZETSIM com colestiramina (uma resina que “sequestra” os ácidos biliares) ou com qualquer outro sequestrante de ácidos biliares, ZETSIM deverá ser tomado pelo menos 2 horas antes ou 4 horas depois de tomar o sequestrante de ácidos biliares.
- ZETSIM deve ser tomado conforme orientação do seu médico. Se estiver em uso de outros medicamentos para redução de colesterol mantenha-os, a menos que o seu médico lhe oriente a interromper.

### **O que fazer se eu me esquecer de tomar uma dose?**

Tome ZETSIM conforme a prescrição do seu médico. Entretanto, se você se esquecer de tomar uma dose, apenas reinicie o esquema normal de um comprimido por dia.

**Siga a orientação 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 o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

### **Quais os males que este medicamento pode causar ?**

Em estudos clínicos, ZETSIM foi geralmente bem tolerado. Os efeitos adversos foram comumente leves, temporários e semelhantes no tipo e na frequência aos efeitos adversos observados em pacientes que tomaram somente ezetimiba ou sinvastatina.

Os efeitos adversos mais comuns relatados foram: dor de cabeça e dores musculares (veja **O que devo dizer para o meu médico antes de tomar ZETSIM?**).

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 ZETSIM):

- 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), erupções na pele e urticária; dor nas articulações (juntas); alterações em alguns exames laboratoriais; problemas no fígado (algumas vezes graves); inflamação do pâncreas; náuseas; tontura; sensação de formigamento; depressão; pedras na vesícula biliar; inflamação da vesícula biliar; distúrbios do sono; memória fraca.

Converse com seu médico sempre que apresentar um problema de saúde que considere relacionado ao ZETSIM.

Uma vez prescrito ZETSIM seu médico poderá solicitar exames de sangue de rotina para verificar o funcionamento do seu fígado antes e depois do início do tratamento.

### **O que fazer se alguém tomar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?**

Tome ZETSIM conforme prescrito pelo seu médico. Se tomar uma quantidade de ZETSIM maior do que a prescrita, procure o seu médico.

### **Onde e como devo guardar este medicamento?**

Conserve ZETSIM em temperatura de até 30°C; as variações normais da temperatura, próprias do clima, são toleradas. Mantenha a embalagem hermeticamente fechada.

Não tome este medicamento após a expiração da data de validade impressa na embalagem.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

## **Informações Técnicas ao Profissional de Saúde**

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

ZETSIM é um hipolipemiante que inibe seletivamente a absorção intestinal de colesterol e de fitosteróis relacionados, bem como a síntese endógena de colesterol.

#### **Farmacologia clínica**

##### **Mecanismo de Ação**

O colesterol plasmático é derivado da absorção intestinal e da síntese endógena. ZETSIM contém ezetimiba e sinvastatina, dois compostos redutores de lípides com mecanismos de ação complementares. ZETSIM reduz o colesterol total, o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), a apolipoproteína B (apo B), os triglicérides (TG) e o colesterol não ligado à lipoproteína de alta densidade (não-HDL-C) elevados e aumenta o colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL-C), por meio da dupla inibição: da síntese e da absorção do colesterol.

##### **Ezetimiba**

A ezetimiba inibe a absorção intestinal do colesterol; é ativo por via oral e seu mecanismo de ação difere do de outras classes de compostos redutores do colesterol (por exemplo, das estatinas, dos sequestrantes de ácidos biliares [resinas], dos derivados do ácido fíbrico e fitostanóis). O alvo molecular da ezetimiba é o transportador de esterol, Niemann-Pick\_C1-Like (NPC1L1), o qual é responsável pela captação intestinal do colesterol e dos fitosteróis.

A ezetimiba localiza-se na borda em escova dos enterócitos do intestino delgado, onde inibe a absorção do colesterol, diminuindo assim a oferta de colesterol do intestino para o fígado; as estatinas reduzem a síntese hepática do colesterol e juntos, esses mecanismos distintos propiciam redução complementar do colesterol.

Em um estudo clínico com duração de 2 semanas que envolveu 18 pacientes hipercolesterolêmicos, ZETSIM inibiu a absorção intestinal de colesterol em 54%, quando comparado ao placebo.

Vários estudos pré-clínicos foram realizados para determinar a seletividade da ezetimiba em relação à inibição da absorção do colesterol. A ezetimiba inibiu a absorção do [<sup>14</sup>C]-colesterol sem afetar a absorção dos triglicérides, dos ácidos graxos, dos ácidos biliares, da progesterona, do etinilestradiol ou das vitaminas lipossolúveis A e D.

### **Sinvastatina**

Após a ingestão, a sinvastatina, que é uma lactona inativa, é hidrolisada no fígado ao β-hidroxiácido ativo correspondente, que tem potente atividade inibitória sobre a HMG-CoA redutase (3 hidróxi-3 metilglutaril CoA redutase). Essa enzima catalisa a conversão da HMG-CoA em mevalonato, uma etapa inicial e limitante da velocidade de biossíntese do colesterol.

A sinvastatina mostrou reduzir as concentrações normais e elevadas do LDL-C. O LDL é formado a partir da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e seu catabolismo ocorre predominantemente pelo receptor de LDL de alta afinidade. O mecanismo do efeito redutor de LDL da sinvastatina pode envolver a redução da concentração de colesterol VLDL (VLDL-C) e a indução do receptor de LDL, o que leva à redução da produção e ao aumento do catabolismo do LDL-C. A apolipoproteína B também baixa consideravelmente durante o tratamento com sinvastatina. Além disso, a sinvastatina aumenta moderadamente o HDL-C e reduz os TGs plasmáticos. Como resultado dessas alterações, as razões de colesterol total para HDL-C e de LDL-C para HDL-C são reduzidas.

### **Farmacocinética**

#### **Absorção**

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

A administração concomitante de alimentos (com altos teores de gorduras ou sem gordura) não exerceu efeito na biodisponibilidade oral da ezetimiba administrada em comprimidos de 10 mg.

**Sinvastatina:** demonstrou-se que a biodisponibilidade do beta-hidroxiácido para a circulação sistêmica após uma dose oral de sinvastatina foi menor do que 5% da dose, o que é compatível com a ampla extração hepática de primeira passagem. Os principais metabólitos da sinvastatina presentes no plasma humano são o beta-hidroxiácido e os quatro metabólitos ativos adicionais.

Em jejum, o perfil plasmático dos inibidores total e ativo não foi afetado quando a sinvastatina foi administrada imediatamente antes de uma refeição-teste.

#### **Distribuição**

**Ezetimiba:** a ezetimiba e o glicuronídeo de ezetimiba ligam-se às proteínas plasmáticas de seres humanos em 99,7% e 88% a 92%, respectivamente.

**Sinvastatina:** a sinvastatina e o beta-hidroxiácido ligam-se às proteínas plasmáticas humanas (95%).

A farmacocinética de doses única e múltipla de sinvastatina não mostrou acúmulo do medicamento após a administração múltipla. Em todos os estudos de farmacocinética acima, a concentração plasmática máxima dos inibidores ocorreu 1,3 a 2,4 horas após a dose.

## Metabolismo

**Ezetimiba:** a ezetimiba é metabolizada principalmente no intestino delgado e no fígado, por conjugação do glicuronídeo (uma reação de fase II) e excreção biliar subsequente. Observou-se metabolismo oxidativo mínimo (uma reação de fase I) em todas as espécies avaliadas. A ezetimiba e o glicuronídeo de 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 de ezetimiba são eliminados lentamente do plasma, com evidência de recirculação êntero-hepática significativa. A meia-vida da ezetimiba e do glicuronídeo de ezetimiba é de aproximadamente 22 horas.

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

A sinvastatina é bem absorvida em humanos e passa por ampla extração hepática de primeira passagem. A extração no fígado depende do fluxo sangüíneo hepático. O fígado é o principal local de ação, com excreção posterior dos equivalentes do fármaco na bile. Consequentemente, a disponibilidade do fármaco ativo na circulação sistêmica é baixa. A meia-vida do metabólito beta-hidroxiácido após uma injeção intravenosa é de 1,9 hora, em média.

## Eliminação

**Ezetimiba:** após administração oral de 20 mg de [<sup>14</sup>C]-ezetimiba 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.

**Sinvastatina:** após uma dose oral de sinvastatina radioativa em humanos, 13% da radioatividade foi excretada na urina e 60% nas fezes em 96 horas. A quantidade recuperada nas fezes representa os equivalentes do fármaco absorvido excretados na bile, assim como o fármaco não absorvido. Após uma injeção intravenosa do metabólito beta-hidroxiácido, apenas 0,3% da dose IV, em média, foi excretada na urina como inibidor.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos controlados, ZETSIM reduziu significativamente o colesterol total, o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), a apolipoproteína B (apo B), os triglicérides (TG) e o colesterol não ligado à lipoproteína de alta densidade (não-HDL-C) e aumentou o colesterol ligado a lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia.

### Hipercolesterolemia Primária

#### ZETSIM

São relatados cinco estudos multicêntricos e duplo-cegos conduzidos com ZETSIM em pacientes com hipercolesterolemia primária: dois foram comparativos com sinvastatina, dois com atorvastatina e um com rosuvastatina.

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo e com 12 semanas de duração, 887 pacientes hipercolesterolêmicos foram distribuídos de modo randômico em dez grupos de tratamento: placebo, ezetimiba (10 mg), sinvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg, ou 80 mg) ou a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a ZETSIM 10/10, 10/20, 10/40 e 10/80. Quando os pacientes que receberam ZETSIM foram comparados aos que receberam todas as doses de sinvastatina, ZETSIM reduziu significativamente o colesterol total, o LDL-C, a apo B, os TG, o colesterol não-HDL-C e a proteína C-reativa. Os efeitos de ZETSIM no HDL-C foram semelhantes aos observados com a sinvastatina. Uma

análise adicional mostrou que ZETSIM aumentou significativamente o HDL-C em comparação com o placebo (veja Tabela 1).

**Tabela 1**  
**Resposta a ZETSIM em Pacientes com hipercolesterolemia primária**  
**(alteração porcentual média<sup>a</sup> em relação ao período basal<sup>b</sup> sem tratamento)**

Tratamento (Dose diária)	N	Colesterol total	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG <sup>a</sup>	Não-HDL-C
Dados agrupados (todas as doses de ZETSIM) <sup>c</sup>	353	-38	-53	-42	+8	-28	-49
Dados agrupados (todas as doses de sinvastatina) <sup>c</sup>	349	-26	-38	-29	+8	-15	-34
Ezetimiba 10 mg	92	-14	-20	-15	+7	-13	-19
Placebo	93	+2	+3	+3	+2	-2	+2
ZETSIM por dose							
10/10	87	-32	-46	-36	+9	-21	-41
10/20	86	-37	-51	-41	+8	-31	-47
10/40	89	-39	-55	-44	+9	-32	-51
10/80	91	-43	-61	-47	+6	-28	-55
Sinvastatina por dose							
10 mg	81	-21	-31	-23	+5	-4	-27
20 mg	90	-24	-35	-25	+6	-14	-31
40 mg	91	-29	-42	-33	+8	-19	-37
80 mg	87	-32	-46	-35	+11	-26	-41

<sup>a</sup> Para TG, alteração porcentual mediana em relação ao período basal

<sup>b</sup> Período basal - sem hipolipemiante

<sup>c</sup> Doses agrupadas de ZETSIM (10/10-10/80) reduziram significativamente o colesterol total, o LDL-C, a apo B, os TG, e o colesterol não-HDL em comparação com a sinvastatina e aumentaram significativamente o HDL-C em comparação com o placebo

Em um estudo com desenho semelhante, os resultados para todos os parâmetros lipídicos foram, em geral, consistentes. Em uma análise agrupada desses dois estudos, a resposta dos lípidos a ZETSIM foi semelhante em pacientes com níveis de TG maiores ou menores do que 200 mg/dL.

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado, com duração de 23 semanas, 710 pacientes com doença arterial coronariana (DAC) ou equivalente de risco de DAC pelos critérios estabelecidos nas diretrizes do NCEP ATP III e LDL-C  $\geq$  130 mg/dL foram distribuídos de modo randômico em quatro grupos de tratamento: administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a ZETSIM (10/10, 10/20 e 10/40) ou 20 mg de sinvastatina. A dose de sinvastatina dos pacientes que não atingiram LDL-C < 100 mg/dL foi titulada a intervalos de 6 semanas para a dose máxima de 80 mg. Na 5ª semana, as reduções de LDL-C com ZETSIM 10/10, 10/20 ou 10/40 foram significativamente maiores do que as obtidas com 20 mg de sinvastatina. Além disso, na 5ª semana, significativamente mais pacientes que receberam ZETSIM 10/10, 10/20 ou 10/40 atingiram a meta de LDL-C em comparação aos que receberam 20 mg de sinvastatina (veja Tabela 2). Os resultados na 5ª semana em termos de redução do LDL-C e de porcentagem de pacientes que atingiram a meta de LDL-C foram consistentes com os resultados obtidos no final do estudo (23ª semana).

**Tabela 2**  
**Resposta a ZETSIM, após 5 semanas, em pacientes com DAC ou equivalentes de risco de DAC e LDL-C  $\geq$ 130 mg/dL**

	Sinvastatina 20 mg	ZETSIM10/10	ZETSIM 10/20	ZETSIM10/40
N	253	251	109	97
Alteração porcentual do LDL-C	-38	-47	-53	-59
Porcentagem que atingiu a meta de LDL-C	46	75	83	88

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, de 6 semanas de duração, 1.902 pacientes com hipercolesterolemia primária que não atingiram a meta de LDL-C estabelecida pelo Programa Nacional de Educação em Colesterol (NCEP) ATP III foram distribuídos de modo randômico para um de oito grupos de tratamento: ZETSIM (10/10, 10/20, 10/40 ou 10/80) ou atorvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg). Quando os pacientes que receberam todas as doses de ZETSIM foram comparados àqueles que receberam todas as doses de atorvastatina, ZETSIM reduziu os níveis de colesterol total, LDL-C, apo B e não HDL-C e aumentou os níveis de HDL-C significativamente mais do que a atorvastatina. Os efeitos de ZETSIM nos TG foram semelhantes aos efeitos observados com a atorvastatina (veja Tabela 3).

Tabela 3

**Resposta a ZETSIM e à atorvastatina em pacientes com hipercolesterolemia primária (alteração porcentual média<sup>a</sup> em relação ao período basal<sup>b</sup> sem tratamento)**

Tratamento (Dose diária)	N	Colesterol total	LDL- C	Apo B	HDL-C	TG <sup>a</sup>	Não- HDL-C
Dados agrupados (todas as doses de ZETSIM)	951	-38 <sup>c</sup>	-53 <sup>c</sup>	-43 <sup>c</sup>	+8 <sup>c</sup>	-27	-49 <sup>c</sup>
Dados agrupados (todas as doses de atorvastatina)	951	-34	-45	-38	+4	-26	-42
ZETSIM por dose							
10/10	238	-34 <sup>d</sup>	-47 <sup>d</sup>	-37 <sup>d</sup>	+8	-26	-43 <sup>d</sup>
10/20	238	-37 <sup>d</sup>	-51 <sup>d</sup>	-40 <sup>d</sup>	+7	-25	-46 <sup>d</sup>
10/40	238	-41 <sup>d</sup>	-57 <sup>d</sup>	-46 <sup>d</sup>	+9 <sup>d</sup>	-27	-52 <sup>d</sup>
10/80	237	-43 <sup>d</sup>	-59 <sup>d</sup>	-48 <sup>d</sup>	+8 <sup>d</sup>	-31	-54 <sup>d</sup>
Atorvastatina por dose							
10 mg	238	-27	-36	-31	+7	-21	-34
20 mg	237	-32	-44	-37	+5	-25	-41
40 mg	237	-36	-48	-40	+4	-24	-45
80 mg	239	-40	-53	-44	+1	-32	-50

<sup>a</sup> Para TG, alteração porcentual mediana em relação ao período basal

<sup>b</sup> Período basal - sem hipolipemiante

<sup>c</sup> p < 0,05 para diferença em relação à atorvastatina

<sup>d</sup> p < 0,05 para diferença em relação à atorvastatina em doses equivalentes às do componente sinvastatina em mg

Em um estudo de titulação forçada, multicêntrico, duplo-cego, com 24 semanas de duração, 788 pacientes com hipercolesterolemia primária que não haviam atingido as metas de LDL-C do NCEP ATP III foram distribuídos de modo randômico para receber a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a ZETSIM (10/10 e 10/20) ou 10 mg de atorvastatina. Nos três grupos de tratamento, a dose da estatina foi titulada a intervalos de 6 semanas até 80 mg. A cada comparação de dose pré-especificada, ZETSIM proporcionou reduções maiores de LDL-C em comparação com a atorvastatina (veja tabela 4).

Tabela 4

**Resposta a ZETSIM e à atorvastatina em pacientes com hipercolesterolemia primária (alteração percentual média<sup>a</sup> em relação ao período basal<sup>b</sup> sem tratamento)**

Tratamento	N	Colesterol total	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG <sup>a</sup>	Não-HDL-C
6º semana							
Atorvastatina 10 mg <sup>c</sup>	262	-28	-37	-32	+5	-23	-35
ZETSIM 10/10 <sup>d</sup>	263	-34 <sup>f</sup>	-46 <sup>f</sup>	-38 <sup>f</sup>	+8 <sup>f</sup>	-26	-43 <sup>f</sup>
ZETSIM 10/20 <sup>e</sup>	263	-36 <sup>f</sup>	-50 <sup>f</sup>	-41 <sup>f</sup>	+10 <sup>f</sup>	-25	-46 <sup>f</sup>
12º semana							
Atorvastatina 20 mg	246	-33	-44	-38	+7	-28	-42
ZETSIM 10/20	250	-37 <sup>f</sup>	-50 <sup>f</sup>	-41 <sup>f</sup>	+9	-28	-46 <sup>f</sup>
ZETSIM 10/40	252	-39 <sup>f</sup>	-54 <sup>f</sup>	-45 <sup>f</sup>	+12 <sup>f</sup>	-31	-50 <sup>f</sup>
18º semana							
Atorvastatina 40 mg	237	-37	-49	-42	+8	-31	-47
ZETSIM 10/40 <sup>g</sup>	482	-40 <sup>f</sup>	-56 <sup>f</sup>	-45 <sup>f</sup>	+11 <sup>f</sup>	-32	-52 <sup>f</sup>
24º semana							
Atorvastatina 80 mg	228	-40	-53	-45	+6	-35	-50
ZETSIM 10/80 <sup>g</sup>	459	-43 <sup>f</sup>	-59 <sup>f</sup>	-49 <sup>f</sup>	+12 <sup>f</sup>	-35	-55 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Para TG, alteração percentual mediana em relação ao período basal

<sup>b</sup> Período basal – sem hipolipemiante

<sup>c</sup> Atorvastatina: dose inicial de 10 mg titulada para 20 mg, 40 mg e 80 mg nas 6º, 12º, 18º e 24º semanas

<sup>d</sup> ZETSIM: dose inicial de 10/10 titulada para 10/20, 10/40 e 10/80 nas 6º, 12º, 18º e 24º semanas

<sup>e</sup> ZETSIM: dose inicial de 10/20 titulada para 10/40, 10/40 e 10/80 nas 6º, 12º, 18º e 24º semanas

<sup>f</sup> p ≤ 0,05 para a diferença com atorvastatina na semana especificada

<sup>g</sup> Dados agrupados para doses comuns de ZETSIM nas 18º e 24º semanas

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, de 6 semanas de duração, 2.959 pacientes com hipercolesterolemia primária que não haviam atingido as metas de LDL-C do NCEP ATP III foram distribuídos de modo randômico para um de seis grupos de tratamento: ZETSIM (10/20, 10/40 ou 10/80) ou rosuvastatina (10 mg, 20 mg ou 40 mg). Quando os pacientes que receberam todas as doses de ZETSIM foram comparados àqueles que receberam todas as doses de rosuvastatina, ZETSIM reduziu significativamente mais os níveis de colesterol total, LDL-C, apo B e não HDL-C do que a rosuvastatina. Os efeitos de ZETSIM em relação ao HDL-C foram semelhantes aos efeitos observados com a rosuvastatina (veja tabela 5).

**Tabela 5**  
**Resposta a ZETSIM e à rosuvastatina em pacientes com hipercolesterolemia primária**  
**(alteração porcentual média<sup>a</sup> em relação ao período basal<sup>b</sup> sem tratamento)**

Tratamento (Dose diária)	N	Colesterol total	LDL- C	Apo B	HDL-C	TG <sup>a</sup>	Não- HDL-C
Dados agrupados (todas as doses de ZETSIM)	1478	-40 <sup>c</sup>	-56 <sup>c</sup>	-45 <sup>c</sup>	+8 <sup>c</sup>	-26 <sup>c</sup>	-51 <sup>c</sup>
Dados agrupados (todas as doses de rosuvastatina)	1481	-37	-52	-42	+8	-25	-47
ZETSIM por dose							
10/20	492	-37 <sup>d</sup>	-52 <sup>d</sup>	-42 <sup>d</sup>	+7	-23 <sup>c</sup>	-47 <sup>d</sup>
10/40	493	-39 <sup>e</sup>	-55 <sup>e</sup>	-44 <sup>e</sup>	+8	-27	-50 <sup>e</sup>
10/80	493	-44 <sup>f</sup>	-61 <sup>f</sup>	-50 <sup>f</sup>	+8	-30 <sup>f</sup>	-56 <sup>f</sup>
Rosuvastatina por dose							
10 mg	492	-32	-46	-37	+7	-20	-42
20 mg	495	-37	-52	-43	+8	-26	-48
40 mg	494	-41	-57	-47	+8	-28	-52

<sup>a</sup> Para TG, alteração porcentual mediana em relação ao período basal

<sup>b</sup> Período basal – sem hipolipemiante

<sup>c</sup> p < 0,05 para diferença em relação à rosuvastatina

<sup>d</sup> p < 0,05 vs. rosuvastatina 10 mg

<sup>e</sup> p < 0,05 vs. rosuvastatina 20 mg

<sup>f</sup> p < 0,05 vs. rosuvastatina 40 mg

Em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, com 8 semanas de duração, 240 pacientes com hipercolesterolemia que já usavam sinvastatina em monoterapia e que não haviam atingido as metas de LDL-C do Programa Nacional de Educação Sobre Colesterol (NCEP) [100 a 160 mg/dL, dependendo das características no período basal) foram distribuídos de modo randômico para receber 10 mg de ezetimiba ou placebo, além da terapia com sinvastatina já em andamento. Entre os pacientes em uso de sinvastatina e que não haviam atingido as metas de LDL-C no período basal (~80%), significativamente mais pacientes distribuídos de modo randômico para a ezetimiba co-administrada com a sinvastatina atingiram as metas de LDL-C no final do estudo em comparação com os pacientes distribuídos de modo randômico para o placebo: 76% e 21,5%, respectivamente. As reduções de LDL-C correspondentes para ezetimiba ou placebo administrados concomitantemente à sinvastatina também foram significativamente diferentes (27% ou 3%, respectivamente). Além disso, a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina diminuiu significativamente o colesterol total, a apo B e os TG em relação à administração concomitante de placebo e sinvastatina.

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, com duração de 24 semanas, 214 pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 que receberam tiazolidinedionas (rosiglitazona ou pioglitazona) durante 3 meses, no mínimo, e 20 mg de sinvastatina durante 6 semanas, no mínimo, com LDL-C médio de 93 mg/dL, foram distribuídos de modo randômico para receber 40 mg de sinvastatina ou os princípios ativos equivalentes a ZETSIM 10/20 administrados concomitantemente.

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

### Administração Concomitante com Fenofibrato

Em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, com duração de até 12 semanas, 611 pacientes com hiperlipidemia mista foram distribuídos de modo randômico para receber placebo, ZETSIM 10/20 apenas, 160 mg de fenofibrato apenas, ou ZETSIM 10/20 e 160 mg de fenofibrato.

ZETSIM administrado concomitantemente ao fenofibrato diminuiu significativamente o colesterol total, o LDL-C, a apo B, o colesterol não-HDL e os TG em comparação com o fenofibrato administrado isoladamente e reduziu significativamente os níveis de apo B, colesterol não-HDL e TG e aumentou os níveis de HDL-C em comparação com ZETSIM administrado isoladamente (veja tabela 6).

**Tabela 6**  
**Resposta a ZETSIM e fenofibrato iniciados concomitantemente em pacientes com hiperlipidemia mista (alteração percentual mediana<sup>a</sup> em relação ao período basal<sup>b</sup> sem tratamento, após 12 semanas)**

Tratamento (Dose diária)	N	Colesterol Total	LDL-C	Apo B	HDL-C <sup>a</sup>	TG	Não-HDL-C
Placebo	60	-1	-4	0	+1	-3	-2
ZETSIM 10/20	184	-35	-47	-39	+9	-29	-45
Fenofibrato 160 mg	184	-15	-16	-20	+18	-41	-21
ZETSIM 10/20 + fenofibrato 160 mg	183	-39	-46	-45	+19	-50	-51

<sup>a</sup> Para HDL-C, alteração percentual média em relação ao período basal

<sup>b</sup> Período basal – sem hipolipemiante

### Estudos Clínicos em Pacientes Pediátricos (10 a 17 Anos de Idade)

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado, 142 meninos e 106 meninas pós-menarca, de 10 a 17 anos de idade (média de idade de 14,2 anos) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe) foram distribuídos de modo randômico para receber a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalentes a ZETSIM ou sinvastatina apenas. Os critérios de inclusão nesse estudo foram: 1) níveis de LDL-C no período basal situados entre 160 e 400 mg/dL e 2) histórico médico e apresentação clínica compatíveis com HFHe. Os pacientes receberam ZETSIM (10/10, 10/20 ou 10/40) ou sinvastatina (10 mg, 20 mg ou 40 mg) durante 6 semanas, ZETSIM 10/40 ou sinvastatina 40 mg nas 27 semanas seguintes e ZETSIM 10/10, 10/20, ou 10/40 em esquema aberto, durante 20 semanas, subsequente.

Na 6ª semana ZETSIM (todas as doses) reduziu os níveis de colesterol total, LDL-C, Apo B, e colesterol não-HDL-significativamente mais que a sinvastatina (todas as doses). Os resultados para TG e HDL-C foram semelhantes nos dois grupos de tratamento (veja tabela 7). Na 33ª semana, ZETSIM reduziu os níveis de colesterol total, LDL-C, Apo B, TG e colesterol não-HDL significativamente mais que a sinvastatina. Os aumentos de HDL-C foram semelhantes nos dois grupos de tratamento. Além disso, na 33ª semana, significativamente mais pacientes que receberam ZETSIM 10/40 (63%) atingiram a meta ideal da *American Academy of Pediatrics* (AAP) para LDL-C (<110 mg/dL) em comparação com os que receberam sinvastatina 40 mg (27%). Na 53ª semana, as alterações percentuais médias em relação ao período basal para todas as doses de ZETSIM foram: -39% (colesterol total); -49% (LDL-C); -23% (apo B); +3% (HDL-C); -17% (TG) e -46% (não-HDL-C).

**Tabela 7**  
**Resposta a ZETSIM em pacientes adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (alteração porcentual média<sup>a</sup> em relação ao período basal<sup>b</sup> sem tratamento)**

Tratamento (Dose Diária)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG <sup>a</sup>	Não-HDL-C
<b>Semana 6</b>							
Dados agrupados							
Todas as doses de ZETSIM <sup>®</sup>	126	-38	-49	-39	+7	-17	-47
Todas as Doses de sinvastatina	120	-26	-34	-27	+6	-12	-33
ZETSIM <sup>®</sup> por dose							
10/10	43	-37	-47	-37	+4	-18	-44
10/20	40	-37	-50	-39	+10	-17	-47
10/40	43	-40	-52	-41	+6	-13	-49
Sinvastatina por dose							
10 mg	39	-23	-30	-23	+3	-4	-28
20 mg	39	-26	-34	-27	+10	-12	-33
40 mg	42	-30	-39	-29	+7	-20	-37
<b>33<sup>a</sup> semana</b>							
ZETSIM10/40	126	-42	-54	-43	+5	-20	-51
Sinvastatina 40 mg	120	-29	-38	-28	+4	-13	-36

<sup>a</sup> Para TG, alteração porcentual mediana em relação ao período basal

<sup>b</sup> Período basal – sem hipolipemiante

A segurança e a eficácia das doses acima de 10/40 mg/dia não foram estudadas em crianças. A eficácia a longo prazo da terapia com ZETSIM na infância para reduzir a morbidade e a mortalidade na idade adulta não foi estudada.

### Ezetimiba

Em dois estudos multicêntricos, duplo-cegos, controlados com placebo, com duração de 12 semanas, envolvendo 1.719 pacientes com hipercolesterolemia primária, a ezetimiba diminuiu significativamente o colesterol total (13%), o LDL-C (19%), a apo B (14%) e os TG (8%) e aumentou o HDL-C (3%) em comparação com o placebo. A redução de LDL-C foi consistente em relação à idade, sexo, raça e LDL-C no período basal. Além disso, a ezetimiba não exerceu efeito nas concentrações plasmáticas das vitaminas lipossolúveis A, D e E e no tempo de protrombina e não afetou a produção de adrenocorticóides pelas supra-renais.

### Sinvastatina

ZETSIM contém sinvastatina. Em dois estudos clínicos de grande porte, controlados com placebo, o estudo 4S – Estudo Escandinavo de Sobrevida com a Sinvastatina (n = 4.444 pacientes) e o estudo HPS – Estudo de Proteção do Coração (n = 20.536 pacientes), os efeitos do tratamento com a sinvastatina foram avaliados em pacientes sob alto risco de eventos coronarianos por doença coronariana preexistente, diabetes, doença vascular periférica e histórico de AVC ou de outra doença vascular cerebral. A sinvastatina comprovou reduzir o risco de mortalidade por todas as causas (total) ao reduzir as mortes por DAC, o risco de infarto do miocárdio não-fatal e de AVC e a necessidade de procedimentos de revascularização coronariana e não-coronariana. O incremento do benefício na morbimortalidade cardiovascular com ZETSIM, além do já demonstrado com a sinvastatina, não foi estabelecido.

### Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

Foi conduzido um estudo duplo-cego, randômico, com duração de 12 semanas, envolvendo pacientes com diagnóstico clínico e/ou genotípico de HFHo. Foram analisados os dados de um subgrupo de pacientes (n = 14) que recebeu 40 mg de sinvastatina no período basal. O aumento da dose da sinvastatina de 40 mg para 80 mg (n = 5) reduziu o LDL-C em 13% a partir do período basal com 40 mg de sinvastatina. A administração concomitante de ezetimiba

e sinvastatina equivalente a ZETSIM (10/40 e 10/80 agrupados, n= 9) reduziu o LDL-C em 23% em relação ao período basal com 40 mg de sinvastatina. Entre os pacientes que receberam a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a ezetimiba/sinvastatina (10/80, n= 5), houve redução de 29% do LDL-C em relação ao período basal com 40 mg de sinvastatina.

## INDICAÇÕES

### Hipercolesterolemia Primária

ZETSIM é indicado como terapia adjuvante à dieta para reduzir níveis elevados de colesterol total, colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteína B (apo B), triglicérides (TG) e colesterol não ligado a lipoproteína de alta densidade (não-HDL-C), bem como para aumentar os níveis de colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes adultos e adolescentes (10 a 17 anos de idade) com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou hiperlipidemia mista.

A administração concomitante de fenofibrato e ZETSIM pode ser feita para pacientes adultos com hiperlipidemia mista que necessitem de redução de TG e não-HDL-C e aumento de HDL-C adicionais.

### Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

ZETSIM é indicado para reduzir os níveis elevados de colesterol total e de LDL-C em pacientes adultos e adolescentes (10 a 17 anos de idade) com HFHo. Os pacientes também podem receber tratamentos adjuvantes (p. ex., aférese de LDL).

## CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer dos excipientes.
- Hepatopatia ativa ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas.
- Gravidez e lactação (veja **ADVERTÊNCIAS, Gravidez e Lactação**).
- Quando houver necessidade de administrar ZETSIM com fenofibrato, consulte a Circular aos Médicos (bula) de fenofibrato.

## MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Manter em temperatura de até 30°C. Variações comuns da temperatura, relacionadas ao clima, são toleradas. Manter a embalagem hermeticamente fechada.

## POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

O paciente deve iniciar uma dieta redutora de colesterol padrão antes de receber ZETSIM e deve mantê-la durante o tratamento com ZETSIM (ezetimiba/sinvastatina). A posologia deve ser individualizada de acordo com o nível basal de LDL-C, a meta de tratamento recomendada e a resposta do paciente. ZETSIM deve ser tomado em dose única diária à noite, com ou sem alimentos.

A variação posológica é de 10/10 mg/dia até 10/40 mg/dia. A dose inicial usual recomendada é de 10/20 mg/dia. Pode-se considerar iniciar a terapia com 10/10 mg/dia para pacientes que requeiram redução menos agressiva do LDL-C. Os pacientes que necessitam de reduções maiores (acima de 55%) podem iniciar o tratamento com 10/40 mg/dia. Após duas semanas, ou mais, depois do início da terapia ou da titulação da dose de ZETSIM os níveis lipídicos podem ser dosados e a posologia pode ser ajustada, se necessário.

**Administração concomitante com fenofibrato**

A posologia recomendada de ZETSIM quando administrado concomitantemente com fenofibrato é de 10/10 mg/dia ou 10/20 mg/dia (veja **ADVERTÊNCIAS, miopatia/rabdomiólise**).

**Posologia para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica**

A posologia recomendada para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 10/40 mg/dia ou 10/80 mg/dia de ZETSIM à noite. Para esses pacientes, ZETSIM deve ser usado como adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (p. ex., aférese de LDL) ou quando esses tratamentos não estiverem disponíveis.

**Uso em idosos**

Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (veja **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**).

**Uso em pacientes pediátricos (10 a 17 anos de idade)**

A dose inicial usual recomendada de ZETSIM é de 10/10 mg, à noite, podendo chegar a 10/40 mg/dia. As doses devem ser individualizadas, de acordo com a meta de tratamento recomendada [veja **RESULTADOS DE EFICÁCIA, estudos clínicos em pacientes pediátricos (10 a 17 anos de idade)**]. Crianças < 10 anos de idade: o tratamento com ZETSIM não é recomendado.

**Uso em insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5 a 6) O tratamento com ZETSIM não é recomendado para pacientes com disfunção hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9) ou grave (escore de Child-Pugh > 9) (veja **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**).

**Uso em insuficiência renal**

Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência renal moderada. Se o tratamento de pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina  $\leq 30$  mL/min) for considerado necessário, posologias superiores a 10/10 mg/dia devem ser implementadas com cautela (veja **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**).

**Administração concomitante com outros medicamentos**

ZETSIM deve ser administrado  $\geq 2$  horas antes ou  $\geq 4$  horas após a administração de um sequestrante de ácidos biliares.

Para pacientes que estiverem tomando ciclosporina ou danazol e ZETSIM concomitantemente, a dose de ZETSIM não deve exceder 10/10 mg/dia (veja **ADVERTÊNCIAS, miopatia/rabdomiólise e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

A dose de ZETSIM não deve exceder 10/20 mg/dia para pacientes que estiverem em uso concomitante de amiodarona ou verapamil (veja **ADVERTÊNCIAS, miopatia/rabdomiólise e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

A segurança e a eficácia de ZETSIM administrado concomitantemente com fibratos, exceto fenofibrato, não foram estudadas. Portanto, a combinação de ZETSIM e fibratos, exceto fenofibrato, deve ser evitada (veja **ADVERTÊNCIAS, miopatia/rabdomiólise e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Há risco aumentado de miopatia quando a sinvastatina é utilizada concomitantemente com fibratos (principalmente genfibrozila). Portanto, embora não recomendado, se ZETSIM for utilizado em combinação com genfibrozila a dose não deve exceder 10/10 mg por dia (veja **ADVERTÊNCIAS, miopatia/rabdomiólise e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

## ADVERTÊNCIAS

Quando houver necessidade de administrar ZETSIM com fenofibrato, consulte a Circular aos Médicos (bula) de fenofibrato.

### ***Miopatia/rabdomiólise***

A sinvastatina, a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, ocasionalmente provoca miopatia que se manifesta como dor, dolorimento 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 e, raramente, pode ser fatal. O risco de miopatia é aumentado por níveis elevados de atividade inibitória da HMG-CoA redutase no plasma.

• **ZETSIM contém sinvastatina, portanto o risco de miopatia/rabdomiólise aumenta com o uso concomitante de ZETSIM e:**

- **inibidores potentes do CYP3A4: itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona, particularmente com doses mais altas de ZETSIM (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).**

- **outros medicamentos: genfibrozila e outros fibratos particularmente com doses mais altas de ZETSIM. Em um estudo que envolveu 184 pacientes e no qual ZETSIM 10/20 mg/dia e fenofibrato 160 mg/dia foram administrados concomitantemente durante até 12 semanas, não houve relatos de miopatia. (Veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).**

- ciclosporina ou danazol, particularmente com doses mais altas de ZETSIM (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

- **amiodarona ou verapamil com doses mais altas de ZETSIM (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).** Foi relatada miopatia em 6% dos pacientes que receberam 80 mg de sinvastatina e amiodarona em um estudo clínico em andamento.

- **diltiazem:** pacientes em uso concomitante de diltiazem e sinvastatina/ezetimiba 10/80 apresentam risco ligeiramente aumentado de miopatia. Em estudos clínicos, o risco de miopatia em pacientes que tomaram 40 mg de sinvastatina e diltiazem foi semelhante ao dos pacientes que tomaram 40 mg de sinvastatina isoladamente (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- **ácido fusídico:** pacientes em uso de ácido fusídico e que passem a receber ZETSIM concomitantemente podem apresentar risco aumentado de miopatia (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- **niacina ( $\geq 1$  g/dia)** (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**, *Interações com medicamentos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados isoladamente*).

- **A exemplo do que ocorre com outros inibidores da HMG-CoA redutase, o risco de miopatia/rabdomiólise está relacionado à dose de sinvastatina.** Em uma base de dados de estudos clínicos nos quais 41.050 pacientes receberam sinvastatina, dos quais 24.747 (aproximadamente 60%) durante pelo menos 4 anos, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,02% com 20 mg, 0,08% com 40 mg e 0,53% com 80 mg. Nesses estudos os pacientes foram cuidadosamente monitorados e alguns medicamentos causadores de interação medicamentosa foram excluídos.

### **Conseqüentemente:**

**1. O uso concomitante de ZETSIM com inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona) deve ser evitado.** Se o tratamento um desses medicamentos for inevitável, ZETSIM deverá ser suspenso durante o curso do tratamento com o agente prescrito. Deve ser evitado o uso concomitante com outros medicamentos cujos efeitos inibitórios no citocromo CYP3A4 em doses terapêuticas sejam potentes, a menos que, a critério médico, os benefícios do tratamento combinado superem o risco aumentado.

**2. A segurança e a eficácia de ZETSIM administrado com fibratos, exceto fenofibrato, não foram estabelecidas. Portanto, o uso concomitante de ZETSIM e fibratos, exceto fenofibrato, deve ser evitado.**

A administração concomitante de ZETSIM em doses acima de 10/20 mg/dia e fenofibrato não foi estudada. Deve-se ter cuidado ao prescrever ZETSIM e fenofibrato, uma vez que o fenofibrato pode causar miopatia quando administrado isoladamente. Em um estudo de 12 semanas no qual 184 pacientes receberam ZETSIM 10/20 mg/dia + fenofibrato 160 mg/dia, a administração concomitante foi bem tolerada. Em outro estudo de 12 semanas de duração, no qual 411 pacientes receberam sinvastatina 20 mg/dia e fenofibrato 160 mg/dia, a administração concomitante também foi bem tolerada.

Há aumento do risco de miopatia quando a sinvastatina é utilizada concomitantemente com fibratos (especialmente a genfibrozila); o uso combinado de sinvastatina e genfibrozila deve ser evitado a menos que os benefícios superem o aumento do risco com essa combinação. Para pacientes recebendo genfibrozila concomitantemente, a dose de sinvastatina não deve exceder 10 mg por dia. **Portanto, embora não recomendado, se ZETSIM for utilizado em combinação com genfibrozila, a dose não deve exceder 10/10 mg por dia.**

**3. A dose de ZETSIM não deve exceder 10/10 mg por dia para pacientes que estiverem recebendo concomitantemente ciclosporina ou danazol. Os**

benefícios do uso de ZETSIM para pacientes que estejam recebendo ciclosporina ou danazol devem ser cuidadosamente avaliados em relação aos riscos dessas combinações de medicamentos e deve-se ter cautela ao iniciar a administração de ZETSIM para pacientes que estejam recebendo ciclosporina (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

4. A dose de ZETSIM não deve exceder 10/20 mg/dia ao dia para pacientes que estejam recebendo concomitantemente amiodarona ou verapamil. O uso combinado de ZETSIM em doses mais altas do que 10/20 mg ao dia com amiodarona ou verapamil deve ser evitado, a menos que o benefício clínico possa superar o risco aumentado de miopatia.

5. Pacientes recebendo ácido fusídico e ZETSIM devem ser monitorados com atenção. A suspensão temporária de ZETSIM pode ser considerada.

6. Deve-se ter cuidado ao se prescrever ZETSIM e niacina ( $\geq 1$  g/dia), uma vez que a niacina pode causar miopatia quando administrada isoladamente.

7. No início do tratamento com ZETSIM, ou quando a dose de ZETSIM for aumentada, todos os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de miopatia e encorajados a relatar imediatamente qualquer dor, dolorimento ou fraqueza musculares inexplicados. O tratamento com ZETSIM deve ser descontinuado imediatamente se houver suspeita de miopatia ou se esta for diagnosticada. A presença desses sintomas e/ou níveis de CK  $>10$  vezes o limite superior da normalidade indicam miopatia. Na maioria dos casos, quando os pacientes interrompem imediatamente o tratamento com sinvastatina, os sintomas musculares e o aumento de CK desaparecem. Deve-se considerar a dosagem periódica dos níveis de CK para pacientes que vão iniciar o tratamento com ZETSIM ou para aqueles cuja dose está sendo aumentada, mas não há garantias de que esse monitoramento evitará miopatia.

8. Muitos dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise durante o tratamento com sinvastatina apresentavam antecedentes clínicos complicados, incluindo insuficiência renal, geralmente como consequência de *diabetes mellitus* de longa duração. Esses pacientes requerem monitoração mais rigorosa se estiverem em uso de ZETSIM. O tratamento com ZETSIM deve ser temporariamente interrompido alguns dias antes de uma cirurgia eletiva de vulto e diante de qualquer afecção clínica ou cirúrgica importante.

### **Enzimas Hepáticas**

Em estudos clínicos controlados da administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina foram observados aumentos consecutivos das transaminases séricas  $\geq 3$  vezes o limite superior da normalidade (veja **REAÇÕES ADVERSAS**).

Recomenda-se que sejam realizadas provas funcionais hepáticas antes do início do tratamento com ZETSIM e a seguir, se for clinicamente indicado. Os pacientes titulados para a dose de 10/80 mg devem fazer um novo exame

antes da titulação 3 meses após a titulação para a dose de 10/80 mg e periodicamente depois disso (p. ex., semestralmente), durante o primeiro ano do tratamento. Deve ser dada atenção especial aos pacientes que apresentarem aumento dos níveis de transaminases para os quais os exames devem ser repetidos imediatamente e realizados mais frequentemente a seguir. Se os níveis de transaminases mostrarem evidências de progressão, particularmente se aumentarem para três vezes o limite superior da normalidade e forem persistentes, o medicamento deve ser descontinuado.

ZETSIM deve ser usado com cautela em pacientes que consomem quantidades consideráveis de álcool e/ou com histórico de doença hepática. Hepatopatias ativas ou elevações inexplicadas e persistentes das transaminases são contra-indicações para o uso de ZETSIM.

### **Insuficiência Hepática**

Uma vez que os efeitos da exposição aumentada à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave não são conhecidos, ZETSIM não é recomendado para esses pacientes (veja **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**).

### **Fibratos**

A segurança e a eficácia de ZETSIM administrado com fibratos, exceto fenofibrato, não foram estudadas; portanto, a administração concomitante de ZETSIM e fibratos, exceto fenofibrato, deve ser evitada (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

### **Fenofibrato**

Se houver suspeita de colelitíase em paciente em uso de ZETSIM e fenofibrato, deve-se investigar a vesícula biliar e considerar uma terapia hipolipemiante alternativa (veja **EFEITOS ADVERSOS** e a Circular aos Médicos (bula) de fenofibrato).

### **Ciclosporina**

Para pacientes que estejam recebendo ciclosporina, deve-se ter cautela ao iniciar a terapia concomitante com ZETSIM. As concentrações de ciclosporina devem ser monitoradas em pacientes que recebem ZETSIM e ciclosporina (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

### **Anticoagulantes**

Se ZETSIM for adicionado à varfarina, outro anticoagulante cumarínico ou fluindiona, a INR (*International Normalized Ratio*) deve ser apropriadamente monitorada.

### **Uso durante a Gravidez e Lactação**

**Categoria de risco: X**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

A aterosclerose é um processo crônico e, geralmente, a interrupção do uso de hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pequeno impacto no risco a longo prazo associado à hipercolesterolemia primária.

### **ZETSIM**

ZETSIM é contra-indicado durante a gravidez.

### **Sinvastatina**

A segurança da sinvastatina em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não foram conduzidos estudos clínicos controlados com sinvastatina envolvendo mulheres grávidas. Foram raros os relatos de anomalias congênitas após exposição intra-uterina a inibidores da HMG-CoA redutase. Entretanto, em uma análise de aproximadamente 200 gestações acompanhadas prospectivamente, em que houve exposição no primeiro trimestre à sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estreitamente relacionado, a incidência de anomalias congênitas foi comparável à observada na população geral. Esse número de gestações foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento  $\geq 2,5$  vezes de anomalias congênitas em relação à incidência de base.

Embora não haja evidências de que a incidência de anomalias congênitas na prole de pacientes que tomaram sinvastatina – ou outro inibidor da HMG-CoA redutase estreitamente relacionado – seja diferente da observada na população geral, o tratamento da mãe com sinvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, que é um precursor da biossíntese do colesterol. Por isso, ZETSIM não deve ser usado por mulheres grávidas, que estão tentando engravidar ou com suspeita de gravidez. O tratamento com ZETSIM deve ser suspenso durante toda a gravidez ou até que se confirme que a paciente não esteja grávida (veja **CONTRA-INDICAÇÕES**).

### **Ezetimiba**

Não há dados clínicos disponíveis sobre exposição à ezetimiba durante a gestação.

Quando a ezetimiba foi administrada com sinvastatina, não foram observados efeitos teratogênicos em estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratas prenhes. Em coelhas prenhes, a incidência de malformações esqueléticas observada foi baixa.

### **Lactação**

Estudos em ratos mostraram que a ezetimiba é excretada no leite. Não se sabe se os componentes ativos de ZETSIM são excretados no leite materno humano; portanto, mulheres que estão amamentando não devem tomar ZETSIM.

### **Uso Pediátrico**

A segurança e a eficácia de ZETSIM em pacientes de 10 a 17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram avaliadas em um estudo clínico controlado em adolescentes (meninos e meninas com ao menos um ano

pós-menarca). Os pacientes adolescentes que receberam ZETSIM apresentaram perfil de eventos adversos semelhante ao dos adultos que receberam ZETSIM. **Doses maiores que 10/40 mg/dia não foram estudadas nessa população.** Nesse estudo controlado, não houve efeito detectável sobre o crescimento ou a maturação sexual entre os adolescentes de ambos os sexos, ou qualquer efeito sobre a duração do ciclo menstrual [veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO; REAÇÕES ADVERSAS;** e **RESULTADOS DE EFICÁCIA, estudos clínicos em pacientes pediátricos (10 a 17 anos de idade)**]. ZETSIM não foi estudado em pacientes com menos de 10 anos de idade ou em meninas na pré-menarca.

## **EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE DIRIGIR E OPERAR MÁQUINAS**

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, alguns efeitos adversos que foram relatados com ZETSIM podem afetar em parte a capacidade de dirigir e operar máquinas. Podem ocorrer variações nas respostas individuais a ZETSIM (veja **EFEITOS ADVERSOS**).

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

### **Uso pediátrico**

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 idade inferior a 10 anos.

### **Uso em idosos**

As concentrações plasmáticas de ezetimiba total são aproximadamente 2 vezes mais elevadas nos indivíduos idosos ( $\geq 65$  anos) em relação aos jovens (18 a 45 anos). A redução de LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis em indivíduos idosos e jovens tratados com ezetimiba.

### **Insuficiência hepática**

Após dose única de 10 mg de ezetimiba, a área sob a curva (AUC) média para a ezetimiba total aumentou em 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 com duração 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

### Ezetimiba

Após administração de uma única dose de 10 mg de ezetimiba a pacientes com doença renal grave (n= 8; depuração de creatinina média  $\leq 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vez quando comparada à de indivíduos sadios (n= 9).

Nesse 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.

### Sinvastatina

Em um estudo envolvendo pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min), as concentrações plasmáticas dos inibidores totais após uma única dose de um inibidor relacionado da HMG-CoA redutase foram aproximadamente duas vezes mais altas que as observadas em voluntários sadios .

### 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 observados com a ezetimiba são comparáveis entre homens e mulheres.

### Raça

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

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi observada interação farmacocinética clinicamente significativa quando a ezetimiba e a sinvastatina foram administradas concomitantemente.

ZETSIM é bioequivalente à ezetimiba e à sinvastatina administradas concomitantemente.

### *Interações com o CIP3A4*

Em estudos pré-clínicos, demonstrou-se que a ezetimiba não induz as enzimas do citocromo P450 metabolizadoras de medicamento. Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre a ezetimiba e os medicamentos sabidamente metabolizados pelas isoenzimas 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4 do citocromo P450 ou pela N-acetiltransferase. A sinvastatina é metabolizada por CIP3A4, mas não apresenta atividade inibitória do CIP3A4; portanto não se espera que afete as concentrações plasmáticas de outros fármacos metabolizados pelo CIP3A4. Os inibidores potentes do CIP3A4 (abaixo) aumentam o risco de miopatia ao reduzirem a eliminação da sinvastatina, um dos componentes de ZETSIM:

**Veja ADVERTÊNCIAS, miopatia/rabdomiólise.**

**Itraconazol**  
**Cetoconazol**  
**Eritromicina**  
**Claritromicina**  
**Telitromicina**  
**Inibidores da protease do HIV**  
**Nefazodona**

*Interações com medicamentos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados isoladamente*

O risco de miopatia também aumenta com os seguintes medicamentos redutores de lípidos que não são inibidores potentes do CYP3A4, mas que podem causar miopatia quando administrados isoladamente.

**Veja ADVERTÊNCIAS, *miopatia/rabdomiólise*.**

**Genfibrozila**

**Outros fibratos**

Em um estudo no qual ZETSIM 10/20 mg/dia e fenofibrato 160 mg/dia foram administrados concomitantemente a 184 pacientes durante até 12 semanas, não houve relatos de miopatia.

**Niacina (ácido nicotínico) ( $\geq 1$  g/dia)**

*Outras Interações Medicamentosas*

*Ciclosporina ou danazol:* o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de ciclosporina ou danazol, particularmente com doses mais altas de ZETSIM (veja **ADVERTÊNCIAS, *miopatia/rabdomiólise***).

*Amiodarona ou verapamil:* o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de amiodarona ou verapamil com doses mais altas de ZETSIM (veja **ADVERTÊNCIAS, *Miopatia/Rabdomiólise***).

*Colestiramina:* a administração concomitante de colestiramina diminuiu a AUC média da ezetimiba total (ezetimiba + glicuronídeo de ezetimiba) em aproximadamente 55%. O incremento da redução de LDL-C causado pela adição de ZETSIM à colestiramina pode ser diminuído por essa interação.

*Diltiazem:* a administração concomitante de diltiazem e ezetimiba/sinvastatina 10/80 concomitantemente aumenta discretamente o risco de miopatia (veja **ADVERTÊNCIAS, *miopatia/rabdomiólise***).

*Ácido fusídico:* pacientes em uso de ácido fusídico e que venham a receber concomitantemente ZETSIM podem apresentar risco aumentado de miopatia (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, *miopatia/rabdomiólise***).

*Fibratos:* A segurança e a eficácia de ZETSIM administrado com fibratos, exceto fenofibrato, não foram estudadas. Em um estudo envolvendo 184 pacientes em que ZETSIM 10/20 mg/dia e fenofibrato 160 mg/dia foram administrados concomitantemente durante até 12 semanas, nenhum paciente

apresentou eventos relacionados à vesícula biliar. Os fibratos podem aumentar a excreção de colesterol na bile, levando a colelitíase.

A segurança e a eficácia da ezetimiba administrada concomitantemente com fenofibrato foram avaliadas em um estudo clínico (veja **EFEITOS ADVERSOS**); a administração concomitante da ezetimiba com outros fibratos não foi estudada. Em um estudo pré-clínico em cães, a ezetimiba aumentou o colesterol na bile. Embora a importância desse achado pré-clínico para humanos seja desconhecida, a administração concomitante de ZETSIM com fibratos, exceto fenofibrato, não é recomendada até que o uso em pacientes seja estudado.

*Fenofibrato:* em um estudo farmacocinético, a administração concomitante do fenofibrato aumentou as concentrações totais da ezetimiba em aproximadamente 1,5 vez. Esse aumento não é considerado clinicamente significativo.

*Genfibrozila:* em um estudo farmacocinético, a administração concomitante da genfibrozila aumentou as concentrações totais da ezetimiba em aproximadamente 1,7 vezes. Esse aumento não é considerado clinicamente significativo. Não estão disponíveis dados clínicos.

*Niacina:* em um estudo que envolveu 15 adultos saudáveis, a administração concomitante de ZETSIM (10/20 mg/dia durante 7 dias) causou aumento discreto nas AUCs médias de niacina (22%) e do ácido nicotínico (19%) administrados como comprimidos de liberação prolongada de NIASPAN (1.000 mg durante 2 dias e 2.000 mg durante 5 dias após jejum pobre em gorduras). No mesmo estudo, a administração concomitante de NIASPAN aumentou discretamente as AUCs médias da ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), sinvastatina (20%) e sinvastatina ácida (35%). Esses aumentos não são considerados clinicamente significativos.

### **Outras Interações**

O suco de *grapefruit* contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e podem aumentar os níveis plasmáticos dos fármacos metabolizados por este sistema enzimático. O efeito do consumo típico (um copo de 250 mL, diariamente) é mínimo (aumento de 13% na atividade inibitória da HMG-CoA redutase ativa no plasma, conforme medido pela área sob a curva de concentração-tempo) e sem importância clínica. Entretanto, quantidades muito grandes (acima de 1 litro diariamente) aumentam significativamente os níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase durante a terapia com sinvastatina e devem ser evitadas enquanto o paciente estiver tomando ZETSIM (veja **ADVERTÊNCIAS, miopatia/rabdomiólise**).

*Anticoagulantes:* em dois estudos clínicos, um que envolveu voluntários e outro pacientes hipercolesterolêmicos, a sinvastatina, na dose de 20-40 mg/dia, potencializou discretamente o efeito dos anticoagulantes cumarínicos: o tempo de protrombina, expresso como INR (*International Normalized Ratio*), aumentou em relação aos valores do período basal de 1,7 para 1,8 e de 2,6 para 3,4 nos estudos com voluntários e pacientes, respectivamente. O tempo

de protrombina dos pacientes que estavam recebendo anticoagulantes cumarínicos deve ser mensurado antes de se iniciar o tratamento com ZETSIM e sempre que necessário, durante a fase inicial do tratamento, para assegurar que não está ocorrendo alteração significativa. Uma vez estabilizado, o tempo de protrombina poderá ser monitorizado com a periodicidade usualmente recomendada para pacientes em tratamento com anticoagulantes cumarínicos. O mesmo procedimento deve ser repetido em caso de modificação da dose ou de descontinuação de ZETSIM. A terapia com sinvastatina não foi associada a sangramento ou a alterações do tempo de protrombina em pacientes que não estavam recebendo anticoagulantes.

A administração concomitante de ezetimiba (10 mg uma vez ao dia) não exerceu efeito significativo na biodisponibilidade da varfarina e no tempo de protrombina em um estudo que envolveu 12 indivíduos sadios do sexo masculino. Após a comercialização foi relatado aumento do INR (*International Normalized Ratio*) em pacientes para os quais se associou a ezetimiba à varfarina ou à fluindiona. A maioria desses pacientes também estava tomando outros medicamentos (veja **ADVERTÊNCIAS**).

O efeito de ZETSIM sobre o tempo de protrombina não foi estudado.

*Antiácidos:* a administração concomitante de antiácidos diminuiu a taxa de absorção da ezetimiba, mas não teve efeito sobre a sua biodisponibilidade. Essa diminuição da taxa de absorção não é considerada clinicamente significativa.

*Ciclosporina:* em um estudo envolvendo oito pacientes submetidos a transplante renal com depuração plasmática de creatinina > 50 mL/min sob dose estável de ciclosporina, uma dose única 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 a população sadia do grupo controle de outro estudo (n= 17). Em um estudo diferente, um paciente com insuficiência renal grave (depuração de creatinina de 13,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), submetido a transplante renal, que estava recebendo múltiplos medicamentos, inclusive ciclosporina, demonstrou exposição 12 vezes maior à ezetimiba total em comparação aos controles coincidentes. Em um estudo de dois períodos cruzados que envolveu doze indivíduos sadios, a administração diária de 20 mg/dia de ezetimiba durante 8 dias e de uma dose única de 100 mg de ciclosporina no 7º dia resultou em aumento médio de 15% na AUC da ciclosporina (variação de 10% de diminuição a 51% de aumento) em comparação com uma única dose de 100 mg de ciclosporina isoladamente (veja **ADVERTÊNCIAS**).

## **REAÇÕES ADVERSAS**

A segurança de ZETSIM (ou da administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a ZETSIM) foi avaliada em mais de 3.800 pacientes em estudos clínicos. ZETSIM foi geralmente bem tolerado.

As seguintes experiências adversas comuns ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) relacionadas ao medicamento foram relatadas por pacientes que tomaram

sinvastatina/ezetimiba (n= 1.236) durante três estudos de desenhos semelhantes e controlados com placebo:

**Distúrbios gastrintestinais:** flatulência

**Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:** mialgia

**Distúrbios do sistema nervoso:** cefaléia

ZETSIM<sup>®</sup> co-administrado com fenofibrato

Em um estudo clínico controlado, as reações adversas relatadas para a administração concomitante de ZETSIM com fenofibrato foi compatível com as relatadas para ZETSIM e/ou fenofibrato apenas.

*Pacientes Pediátricos (10 a 17 anos de Idade)*

Em um estudo envolvendo pacientes adolescentes (10 a 17 anos) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (n = 248), o perfil de segurança e tolerabilidade do grupo que recebeu ZETSIM foi semelhante ao de pacientes adultos que receberam ZETSIM [veja **USO PEDIÁTRICO** e **RESULTADOS DE EFICÁCIA, estudos clínicos em pacientes pediátricos (10 a 17 anos)**].

**Experiência pós-comercialização:**

Os eventos adversos relatados com ZETSIM são consistentes com aqueles previamente relatados com ezetimiba e/ou sinvastatina.

Outros eventos adversos comumente relatados com ezetimiba durante estudos clínicos: distúrbios gastrintestinais: dor abdominal, diarreia; distúrbios gerais: fadiga. Após a comercialização os seguintes eventos adversos foram relatados, independentemente da avaliação de causalidade: distúrbios hematológicos e do sistema linfático: trombocitopenia; distúrbios hepato-biliares: coletíase, colecistite, hepatite; distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivo e ósseo: artralgia e, muito raramente, miopatia/rabdomiólise (veja **ADVERTÊNCIAS**); distúrbios psiquiátricos: depressão; distúrbios do sistema nervoso: tontura; parestesia; exames laboratoriais: CPK aumentada; elevações das transaminases hepáticas; distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: reações de hipersensibilidade, incluindo erupções cutâneas e urticária (raras [ $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ]) e anafilaxia e angioedema (muito raras [ $<1/10.000$ ]); distúrbios gastrintestinais: náuseas (raras); pancreatite (muito rara).

**Co-administração de ezetimiba com fenofibrato**

Em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, 625 pacientes com hiperlipidemia mista, receberam a administração concomitante de ezetimiba e fenofibrato durante até 12 semanas e 576, durante até 1 ano. Esse estudo não foi delineado para comparar grupos de tratamento em relação a eventos infrequentes. As taxas de incidência (IC de 95%) de elevações clinicamente importantes das transaminases séricas ( $> X 3$  LSN, consecutivas) foram 4,5% (1,9 - 8,8) e 2,7% (1,2 - 5,4) para a monoterapia com fenofibrato e para ezetimiba e fenofibrato administrados concomitantemente, respectivamente, ajustadas pelo tempo de exposição ao tratamento. As taxas de incidência correspondentes para colecistectomia foram 0,6% (0,0 - 3,1) e 1,7% (0,6 - 4,0) para a monoterapia com fenofibrato e para ezetimiba e fenofibrato administrados concomitantemente, respectivamente (veja

**ADVERTÊNCIAS).** Não foram observadas elevações da CPK > 10 x LSN, em nenhum grupo de tratamento nesse estudo.

Outros eventos adversos raramente relatados com sinvastatina durante estudos clínicos e/ou após a comercialização: distúrbios hematológicos e do sistema linfático: anemia; distúrbios gastrintestinais: dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, náuseas, vômitos, pancreatite; distúrbios gerais: astenia; distúrbios hepáticos: hepatite/icterícia e muito raramente, insuficiência hepática; distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivo e ósseo: câibras musculares, miopatia, rabdomiólise (veja **ADVERTÊNCIAS**); distúrbios do sistema nervoso: tontura, parestesia, neuropatia periférica, comprometimento da memória; distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: alopecia, prurido, erupções cutâneas; distúrbios psiquiátricos: insônia. Raramente foi relatada uma aparente síndrome de hipersensibilidade, com algumas das seguintes características: angioedema, síndrome semelhante ao lúpus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, VHS aumentada, artrite e artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, rubor facial e do pescoço (flushing), dispnéia e mal-estar.

#### **Achados de exames laboratoriais**

Em estudos clínicos controlados de administração concomitante, a incidência de elevações clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST  $\geq 3 \times$  LSN, consecutivas) foi de 1,7% entre os pacientes que receberam ZETSIM. Essas elevações, em geral, foram assintomáticas, não associadas à colestase e retornaram aos valores basais após a interrupção da terapia ou com o tratamento contínuo (veja **ADVERTÊNCIAS**).

Foram observadas elevações clinicamente importantes de CK ( $\geq 10 \times$  LSN) em 0,2% dos pacientes que receberam ZETSIM.

#### **SUPERDOSE**

Não pode ser recomendado nenhum tratamento específico para a superdosagem com ZETSIM. No caso de superdosagem, devem ser empregadas medidas sintomáticas e de suporte. A administração concomitante de ezetimiba (1.000 mg/kg) e sinvastatina (1.000 mg/kg) foi bem tolerada em estudos de toxicidade oral, aguda, em camundongos e ratos. Não foram observados sinais clínicos de toxicidade nesses animais. A DL<sub>50</sub> oral estimada para as duas espécies foi ezetimiba  $\geq 1.000$  mg/kg/sinvastatina  $\geq 1.000$  mg/kg.

##### **Ezetimiba:**

Em estudos clínicos, a administração de ezetimiba, na posologia de 50 mg/dia a 15 indivíduos saudáveis durante até 14 dias ou de 40 mg/dia a 18 pacientes com hipercolesterolemia primária durante até 56 dias, foi geralmente bem tolerada.

Poucos casos de superdosagem foram relatados; a maioria não foi associada a eventos adversos. Os eventos adversos relatados não eram graves.

##### **Sinvastatina:**

Foram relatados poucos casos de superdosagem; a dose máxima usada foi de 3,6 g. Todos os pacientes se recuperaram sem seqüelas.

#### **ARMAZENAGEM**

Manter a temperaturas de até 30°C. Variações comuns da temperatura, relacionadas ao clima, são toleradas. Manter a embalagem hermeticamente fechada.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS 1.6614.0008

Farm. Resp.: Bernardo Pinelli da Cunha - CRF-RJ 7.943

Fabricado por: MSD Technology Singapore Pte. Ltd., Cingapura

Embalado por: Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V., Colonia Xotepingo, México

Importado por:

Schering-Plough Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Washington Luiz, 4370, galpão A parte – Duque de Caxias – RJ

CNPJ 07.845.173/0001-50

CASP 0800 7702477

® Marca registrada

WPPI 072008

zetsim17/maio/10

O número de lote, a data de fabricação e o término do prazo de validade estão gravados na embalagem externa deste produto.