

ZETIA[®]
(ezetimiba)

ORGANON FARMACÊUTICA LTDA.

Comprimidos

10 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ZETIA®
ezetimiba

APRESENTAÇÕES

ZETIA®

Comprimido de

- 10 mg de ezetimiba em embalagem com 10, 30 ou 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

ZETIA® 10 mg:

Cada comprimido contém 10 mg de ezetimiba.

Excipientes: croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, povidona e laurilsulfato de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hipercolesterolemia Primária: ZETIA®, administrado em associação com um inibidor da enzima HMG-CoA redutase (estatina) ou isoladamente, é indicado como terapia adjuvante à dieta para a redução dos níveis elevados de colesterol total, de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL), da apolipoproteína B (Apo B), dos triglicérides (TG), e de colesterol da lipoproteína de não-alta densidade (não-HDL-C) e para aumentar o colesterol da lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL) em pacientes adultos e adolescentes (10 a 17 anos de idade) com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar). ZETIA®, administrado em combinação com o fenofibrato, é indicado como terapia adjuvante à dieta para a redução dos níveis elevados de colesterol total, de LDL-C, de Apo B e de colesterol não-HDL em pacientes adultos com hiperlipidemia mista.

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo): ZETIA® administrado em associação com uma estatina é indicado para a redução dos níveis elevados de colesterol total e do colesterol LDL em pacientes adultos com HFHo. Os pacientes também poderão receber tratamentos adjuvantes (por exemplo, aférese de LDL).

Sitosterolemia Homozigótica (Fitosterolemia): ZETIA® é indicado para a redução dos níveis elevados de sitosterol e campesterol em pacientes com sitosterolemia familiar homozigótica.

Prevenção de Eventos Cardiovasculares Maiores na Doença Renal Crônica

ZETIA®, administrado com sinvastatina, é indicado para reduzir o risco de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com doença renal crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hipercolesterolemia Primária

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

Tabela 1: Resposta Média de Pacientes com Hipercolesterolemia Primária (Alteração % Média em Relação ao Período Basal) a ZETIA®

	Grupo de Tratamento	N	colesterol total	colesterol LDL	Apo B	colesterol não-HDL	TG ^a	colesterol HDL
Estudo 1	Placebo	205	+1	+1	-1	+1	-1	-1
	ZETIA [®]	622	-12	-18	-15	-16	-7	+1
Estudo 2	Placebo	226	+1	+1	-1	+2	+2	-2
	ZETIA [®]	666	-12	-18	-16	-16	-9	+1
Dados combinados (Estudos 1 e 2)	Placebo	431	0	+1	-2	+1	0	-2
	ZETIA [®]	1.288	-13	-18	-16	-16	-8	+1

^a Alteração % mediana em relação ao período basal

Coadministração com uma estatina

ZETIA[®] Iniciado Concomitantemente com uma estatina: em quatro estudos multicêntricos, duplos-cegos, controlados com placebo, com 12 semanas de duração e que envolveram 1.187 pacientes com hipercolesterolemia, ZETIA[®] 10 mg foi administrado isoladamente ou com várias doses de atorvastatina, sinvastatina, pravastatina ou lovastatina. Em geral, o efeito aumentado sobre a redução de colesterol LDL foi independente da dose ou estatina específica utilizada. Além disso, a redução do colesterol LDL com ZETIA[®] coadministrado com a dose mais baixa testada (10 mg) de qualquer uma das estatinas foi semelhante ou maior que a redução do colesterol LDL observada com a dose mais alta testada da estatina correspondente administrada isoladamente (Tabela 2).

Tabela 2: Alteração % Média em Relação ao Período Basal na Concentração Plasmática do colesterol LDL Calculado para ZETIA[®] Administrado com estatinas

	Estudo atorvastatina	Estudo sinvastatina	Estudo pravastatina	Estudo lovastatina
Placebo	+4	-1	-1	0
ZETIA [®]	-20	-19	-20	-19
estatina 10 mg	-37	-27	-21	-20
ZETIA [®] + estatina 10 mg	-53	-46	-34	-34
estatina 20 mg	-42	-36	-23	-26
ZETIA [®] + estatina 20 mg	-54	-46	-40	-41
estatina 40 mg	-45	-38	-31	-30
ZETIA [®] + estatina 40 mg	-56	-56	-42	-46
estatina 80 mg	-54	-45	-	-
ZETIA [®] + estatina 80 mg	-61	-58	-	-
Dados combinados: todas as doses de estatinas	-44	-36	-25	-25
Dados combinados: todas as doses de ZETIA [®] + estatina	-56	-51	-39	-40

Em uma análise combinada de ZETIA[®] + todas as doses de estatina, ZETIA[®] exerceu efeito benéfico sobre o colesterol total, a Apo B, os TG e o colesterol HDL (Tabela 3).

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

	colesterol total	Apo B	colesterol não-HDL	TG ^a	colesterol HDL
ZETIA [®] + atorvastatina	-41	-45	-52	-33	+7
atorvastatina isoladamente	-32	-36	-41	-24	+4
ZETIA [®] + sinvastatina	-37	-41	-47	-29	+9

sinvastatina isoladamente	-26	-30	-34	-20	+7
ZETIA® + pravastatina	-27	-30	-36	-21	+8
pravastatina isoladamente	-17	-20	-23	-14	+7
ZETIA® + lovastatina	-29	-33	-38	-25	+9
lovastatina isoladamente	-18	-21	-23	-12	+4

^a Ateração % mediana

ZETIA® Adicionado ao Tratamento Preexistente com estatina: em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, com 8 semanas de duração, 769 pacientes com hipercolesterolemia que já recebiam monoterapia com estatina e cujos níveis de colesterol LDL não atendiam às metas estabelecidas pelo National Cholesterol Education Program (NCEP) (meta de colesterol LDL de 100 a 160 mg/dL, dependendo das características basais) foram distribuídos de modo randômico para receber ZETIA® 10 mg ou placebo, além do tratamento já em andamento com estatina.

Entre os pacientes que recebiam estatina e cujos níveis basais de colesterol LDL não atendiam à meta (~82%), 72% e 19% dos pacientes distribuídos de modo randômico para ZETIA® e placebo, respectivamente, atingiram a meta no final do estudo.

ZETIA® adicionado ao tratamento preexistente com estatina reduziu significativamente os níveis de colesterol total, colesterol LDL, Apo B, colesterol não-HDL, e TG e aumentou o nível de colesterol HDL em comparação com o placebo (Tabela 4). A redução de colesterol LDL foi uniforme entre todas as estatinas.

Tabela 4: Resposta Média de Pacientes com Hipercolesterolemia (Alteração % Média em Relação ao Período Basal) à Adição de ZETIA® ao Tratamento Preexistente com estatina^a

Tratamento (Dose Diária)	N	colesterol total	colesterol LDL	Apo B	colesterol não-HDL	TG ^b	colesterol HDL
estatina em andamento + placebo	390	-2	-4 (-6 mg/dL ^c)	-3	-3	-3	+1
estatina em andamento + ZETIA®	379	-17	-25 (-36 mg/dL ^c)	-19	-14	-14	+3

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

^b Alteração % mediana em relação ao período basal

^c Alteração do colesterol LDL a partir do período basal (138 mg/dL e 139 mg/dL para estatina + ZETIA® e estatina + placebo, respectivamente)

ZETIA® ou placebo adicionado ao tratamento com estatina reduziram a proteína C reativa em 10% ou 0% em relação ao período basal, respectivamente (valores medianos).

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

Em um estudo delineado de forma semelhante que envolveu 100 pacientes com hipercolesterolemia que recebiam 20 mg de sinvastatina e cujos níveis de colesterol LDL não atendiam à meta, a adição de ZETIA® 10 mg associada à titulação das doses da sinvastatina em comparação com a titulação da sinvastatina isoladamente resultou em vantagens semelhantes às observadas no estudo da atorvastatina descrito acima. Por exemplo, foram obtidas diferenças significativas em relação à obtenção da meta de

colesterol LDL (27% para ZETIA® + sinvastatina vs. 3% para sinvastatina isoladamente) e à redução de colesterol LDL (24% para ZETIA® + sinvastatina vs. 11% para sinvastatina isoladamente).

Coadministração com Fenofibratos: em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, que envolveu pacientes com hiperlipidemia mista, 625 pacientes foram avaliados durante até 12 semanas e 576, durante até 1 ano. Os pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber placebo, ZETIA® isoladamente, 160 mg de fenofibrato isoladamente ou ZETIA® e 160 mg de fenofibrato.

ZETIA® coadministrado com fenofibrato reduziu significativamente o colesterol total, o LDL-C, a Apo B e o colesterol não-HDL em comparação com a monoterapia com fenofibrato. A redução percentual dos TGs e o aumento percentual do HDL-C obtidos pela coadministração de ZETIA® com fenofibrato foram comparáveis aos observados com o fenofibrato administrado isoladamente (veja a tabela 5).

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

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

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

^b Período basal - sem medicamento redutor de lípidos

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

Estudos clínicos em pacientes pediátricos (6 a 17 anos de idade)

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado, 138 pacientes [59 meninos (51 estágio de Tanner I e 6 estágio de Tanner II) e 79 meninas (52 estágio de Tanner I, 22 estágio de Tanner II e 1 estágio de Tanner III)], de 6 a 10 anos de idade (idade média de 8,3 anos) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou não familiar foram randomizados para receber ZETIA® 10 mg ou placebo por 12 semanas. A inclusão no estudo teve as seguintes exigências: 1) um nível de colesterol LDL no período basal >159 e <400 mg/dL e 2) um histórico médico e uma apresentação clínica compatíveis com HeFH.

Na Semana 12, ZETIA® reduziu significativamente os níveis de colesterol total, colesterol LDL, Apo B, e colesterol não-HDL em comparação com o placebo. Os resultados para TG e colesterol HDL foram similares para os dois grupos de tratamento.

Tabela 6: Resposta a ZETIA® para pacientes pediátricos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (alteração % média^a em relação ao período basal^b sem tratamento)

Tratamento (Dose Diária)	N	Colesterol Total	Colesterol LDL	Apo B	Colesterol HDL	TG ^a	Colesterol não-HDL
Semana 12							
ZETIA®	85	-21	-28	-22	+2	-6	-26
Placebo	42	0	-1	-1	+1	+8	0

^a Para triglicérides, média geométrica % em relação ao período basal

^b Período basal – sem receber fármaco 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 (idade média de 14,2 anos) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH) foram randomizados para receber ZETIA® coadministrado com sinvastatina ou sinvastatina apenas. A inclusão no estudo teve as seguintes exigências: 1) um nível de colesterol LDL no período basal entre 160 e 400 mg/dL e 2) um histórico médico e uma apresentação clínica compatíveis com HeFH. Os pacientes receberam ZETIA® coadministrado com sinvastatina (10 mg, 20 mg ou 40 mg) ou apenas sinvastatina (10 mg, 20 mg ou

40 mg) por 6 semanas, ZETIA® coadministrado com sinvastatina 40 mg ou apenas sinvastatina 40 mg pelas 27 semanas seguintes, e ZETIA® em regime aberto coadministrado com sinvastatina (10 mg, 20 mg ou 40 mg) pelas 20 semanas subsequentes.

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

Tabela 7 : Resposta a ZETIA® coadministrado com sinvastatina em pacientes adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (alteração % média^a em relação ao período basal^b sem tratamento)

Tratamento (dose diária)	N	Colesterol Total	Colesterol LDL	Apo B	Colesterol HDL	TG ^a	Colesterol não-HDL
Semana 6							
Dados agrupados ZETIA® + todas as doses de sinvastatina	126	-38	-49	-39	+7	-17	-47
Todas as doses de sinvastatina	120	-26	-34	-27	+6	-12	-33
ZETIA® + sinvastatina por dose							
ZETIA® + sinvastatina 10 mg	43	-37	-47	-37	+4	-18	-44
ZETIA® + sinvastatina 20 mg	40	-37	-50	-39	+10	-17	-47
ZETIA® + sinvastatina 40 mg	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
Semana 33							
ZETIA® + sinvastatina 40 mg	126	-42	-54	-43	+5	-20	-51
Sinvastatina 40 mg	120	-29	-38	-28	+4	-13	-36

^a Para triglicérides, alteração % mediana em relação ao período basal

^b Período basal – sem receber fármaco hipolipemiante

A segurança e a eficácia de ZETIA® coadministrado com doses de sinvastatina acima de 40 mg/dia não foram estudadas em crianças. ZETIA® não foi estudo em pacientes menores do que 6 anos de idade. A eficácia a longo prazo da terapia com ZETIA® na infância para reduzir a morbidade e a mortalidade na idade adulta não foi estudada.

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

Foi conduzido um estudo para avaliar a eficácia de ZETIA® no tratamento da HFHo. Nesse estudo duplo-cego, randômico, de 12 semanas de duração, foram admitidos 50 pacientes com diagnóstico clínico e/ou genotípico de HFHo, submetidos ou não à aférese concomitante de LDL, que já recebiam atorvastatina ou sinvastatina (40 mg). Os pacientes foram distribuídos de modo randômico para um de três grupos de tratamento: atorvastatina ou sinvastatina (80 mg), ZETIA® 10 mg administrado com atorvastatina ou sinvastatina (40 mg) ou ZETIA® 10 mg administrado com atorvastatina ou sinvastatina (80 mg). Os resultados são apresentados na tabela 8. A coadministração de ZETIA® e atorvastatina (40 mg ou 80 mg) ou sinvastatina (40 mg ou 80 mg) reduziu significativamente o colesterol LDL em comparação com a titulação da dose da sinvastatina ou da atorvastatina em monoterapia (de 40 mg para 80 mg).

Tabela 8: Resposta Média de Pacientes com HFHo (Alteração % Média em Relação ao Período Basal) a ZETIA®

Tratamento (Dose Diária)	N	colesterol LDL
atorvastatina (80 mg) ou sinvastatina (80 mg)	17	-7
ZETIA® + atorvastatina (40 mg, 80 mg) ou sinvastatina (40 mg, 80 mg)	33	-21
Análise de subgrupo: ZETIA® + atorvastatina (80 mg) ou sinvastatina (80 mg)	17	-27

Prevenção de Eventos Vasculares Maiores na Doença Renal Crônica (DRC)

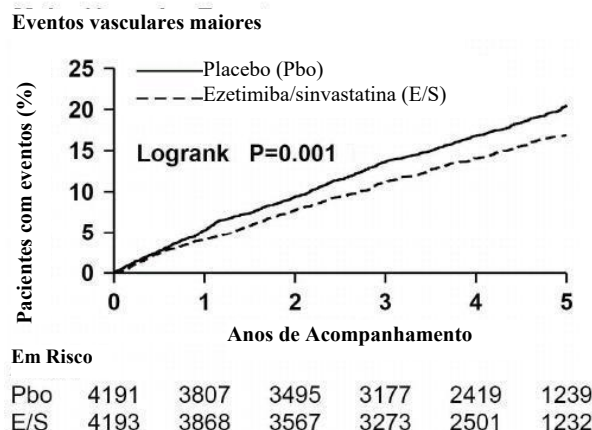
O Estudo de Proteção Cardíaca e Renal (SHARP) foi um estudo multinacional, randômico, controlado com placebo, duplo-cego conduzido em 9438 pacientes com doença renal crônica, um terço dos quais estava em diálise no período basal. Para o primeiro ano, os pacientes foram distribuídos de modo randômico em uma proporção de 4:4:1, respectivamente, para uma combinação de dose fixa de ZETIA® 10 mg com sinvastatina 20 mg, placebo, ou sinvastatina 20 mg/dia. O braço de 1 ano com sinvastatina foi incluído para possibilitar a comparação de ZETIA® em combinação com sinvastatina com a sinvastatina isoladamente quanto à segurança e aos lipídios. Com 1 ano, o braço com sinvastatina isoladamente foi distribuído de modo randômico novamente em uma proporção de 1:1 para uma combinação de dose fixa de ZETIA® 10 mg com sinvastatina 20 mg ou placebo. No total, 4.650 pacientes foram alocados para receber ZETIA® 10 mg em combinação com sinvastatina e 4.620 para placebo, e foram acompanhados por um período de tempo mediano de 4,9 anos. Os pacientes tinham idade média de 62 anos, e 63% eram homens, 72% caucasianos, 23% diabéticos e, para aqueles que não estavam em diálise, a taxa de filtração glomerular média estimada (eGFR) foi de 26,5 mL/min/1,73 m². Não houve nenhum critério de entrada para lipídios. O nível médio de colesterol LDL no período basal foi de 108 mg/dL. Até a medida de 1 ano, o colesterol LDL foi reduzido em 26% em relação ao placebo pela sinvastatina 20 mg isoladamente e em 38% por ZETIA® 10 mg em combinação com sinvastatina 20 mg. No meio do estudo (2,5 anos) a redução média de colesterol LDL em todos os pacientes distribuídos de modo randômico para ZETIA® em combinação com sinvastatina em relação ao placebo foi de 32%. Todas as medições lipídicas incluíram pacientes que não estavam mais tomando o medicamento do estudo.

A comparação primária especificada pelo protocolo SHARP foi uma análise de intenção de tratamento dos "eventos vasculares maiores" (definidos como IM não-fatal ou morte cardíaca, derrame, ou qualquer procedimento de revascularização) apenas nos pacientes inicialmente distribuídos de modo randômico para os grupos de ZETIA® em combinação com sinvastatina (n=4.193) ou placebo (n=4.191). As análises secundárias incluíram o mesmo composto analisado para a coorte total distribuída de modo randômico (no período basal do estudo ou no ano 1) para ZETIA® em combinação com sinvastatina (n=4.650) ou placebo (n=4.620), bem como os componentes deste composto.

A análise do desfecho primário mostrou que ZETIA® em combinação com sinvastatina reduziu significativamente o risco de eventos vasculares maiores (749 pacientes com eventos no grupo placebo versus 639 no grupo de ZETIA® em combinação com sinvastatina) com uma redução do risco relativo de 16% (p=0,001) (veja Figura 1).

A redução do risco para o composto de eventos vasculares maiores foi direcionalmente consistente (isto é, ZETIA® em combinação com sinvastatina foi numericamente superior ao placebo) com a de toda a coorte de pacientes para os seguintes subgrupos principais pré-definidos no período basal: idade, sexo, diálise versus não-diálise, eGFR, diabetes, doença aterosclerótica pré-existente, pressão arterial, ou tercís dos valores basais de colesterol LDL.

Figura 1: Efeito de Ezetimiba Combinada com Sinvastatina sobre o Desfecho Primário de Risco de Eventos Vasculares Maiores.



Os componentes individuais de eventos vasculares maiores em todos os pacientes distribuídos de modo randômico são apresentados na Tabela 9. ZETIA® em combinação com sinvastatina reduziu significativamente o risco de derrame e de qualquer revascularização, com diferenças numéricas não-significativas a favor de ZETIA® em combinação com sinvastatina para IM não-fatal e morte cardíaca.

Tabela 9: Eventos Vasculares Importantes por Grupo de Tratamento em Todos os Pacientes distribuídos de modo randômico no SHARP^a

Desfecho	ZETIA® 10/20 (N=4650)	Placebo (N=4620)	Razão de Risco (IC 95%)	Valor de P
Eventos Vasculares Maiores	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
IM Não-fatal	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Morte Cardíaca	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Qualquer Derrame	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Derrame Não-hemorrágico	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Derrame Hemorrágico	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Qualquer Revascularização	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Eventos Ateroscleróticos Maiores ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Análise de Intenção de Tratamento em todos os pacientes do estudo SHARP distribuídos de modo randômico para ZETIA® em combinação com sinvastatina ou placebo tanto no período basal como no ano 1.

^b Eventos Ateroscleróticos Maiores definido como o composto de infarto do miocárdio não-fatal, morte coronária, derrame não-hemorrágico, ou qualquer revascularização.

Sitosterolemia Homozigótica (Fitosterolemia)

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

A redução dos níveis de sitosterol e de campesterol foi consistente entre os pacientes que receberam ZETIA® concomitantemente com sequestrantes de ácidos biliares (n= 8) e os pacientes que não receberam esses agentes (n= 21).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação: ZETIA® pertence a uma nova classe de compostos hipolipemiantes que inibem de forma seletiva a absorção intestinal de colesterol e de fitosteróis relacionados.

ZETIA® é ativo e potente por via oral e apresenta mecanismo de ação exclusivo, que difere de outras classes de compostos redutores do colesterol (por exemplo, estatinas, sequestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados do ácido fibríco e fitosteróis). A meta molecular da ezetimiba é o transportador de esterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsável pela captação intestinal de colesterol e de fitosteróis.

A ezetimiba localiza-se na borda em escova dos enterócitos do intestino delgado, onde inibe a absorção do colesterol, promovendo redução do aporte de colesterol do intestino para o fígado. Isto leva à redução do estoque de colesterol hepático e ao aumento da depuração do colesterol sanguíneo. A ezetimiba não aumenta a excreção de ácido biliar (como os sequestrantes de ácidos biliares) e não inibe a síntese hepática de colesterol (como as estatinas).

Em um estudo clínico com duração de 2 semanas que envolveu 18 pacientes hipercolesterolêmicos, ZETIA® inibiu a absorção intestinal de colesterol em 54% em comparação ao placebo; ao inibir a absorção do colesterol intestinal, a ezetimiba reduz o aporte de colesterol para o fígado. As estatinas reduzem a síntese hepática de colesterol. Juntos, esses mecanismos distintos promovem redução complementar do colesterol. Administrado com uma estatina, ZETIA® reduz o colesterol total, o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL), a apolipoproteína B (Apo B), colesterol da lipoproteína de não-alta densidade (colesterol não-HDL), e os triglicérides (TG) e aumenta o colesterol da lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL) em pacientes com hipercolesterolemia mais do que cada tratamento isoladamente. A administração de ZETIA® com fenofibrato é eficaz para melhorar os níveis séricos de colesterol total, de LDL-C, de Apo B, de triglicérides, de HDL-C e de colesterol não-HDL em pacientes com hiperlipidemia mista.

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

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

Farmacocinética

Absorção: após administração oral, a ezetimiba é rapidamente absorvida e extensivamente conjugada a um glicuronídeo fenólico farmacologicamente ativo (glicuronídeo da ezetimiba), cuja concentração plasmática máxima (C_{máx}) média ocorre em 1 a 2 horas; já para a ezetimiba, essa concentração é atingida em 4 a 12 horas. A biodisponibilidade absoluta da ezetimiba não pode ser determinada, já que o composto é praticamente insolúvel em meios aquosos próprios para injeção.

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

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

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

Eliminação: após administração oral de [¹⁴C]-ezetimiba 20 mg a seres humanos, a ezetimiba total respondeu por cerca de 93% da radioatividade plasmática total. Aproximadamente 78% e 11% da carga radioativa administrada foi recuperada 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente desta medicação.

Quando ZETIA® for administrado com uma estatina ou com fenofibrato, deve-se consultar a bula desse medicamento em particular.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Enzimas Hepáticas: em estudos controlados para avaliar a coadministração de ZETIA® e uma estatina, foram observadas elevações consecutivas das transaminases (≥ 3 vezes o limite superior da normalidade [LSN]). Quando ZETIA® for coadministrado com uma estatina, deverão ser realizados testes de função hepática no início do tratamento e de acordo com as recomendações para a estatina (veja “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Em um estudo clínico controlado no qual mais de 9.000 pacientes com doença renal crônica foram distribuídos de modo randômico para receber ZETIA® 10 mg combinado com sinvastatina 20 mg diariamente (n=4650) ou placebo (n=4620) (período de acompanhamento mediano de 4,9 anos), a incidência de elevações consecutivas de transaminases (≥ 3 X LSN) foi de 0,7% para ZETIA® combinado com sinvastatina e 0,6% para placebo. (Veja “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Musculosquelético: em estudos clínicos, não foi verificado excesso de miopatia ou rabdomiólise associados a ZETIA® em comparação com o braço controle (placebo ou estatina isoladamente). Entretanto, miopatia e rabdomiólise são reações adversas conhecidas das estatinas e de outros fármacos redutores de lipídeos. Em estudos clínicos, a incidência de CPK > 10 vezes o LSN foi de 0,2% para ZETIA® versus 0,1% para o placebo, e de 0,1% para ZETIA® coadministrado com uma estatina versus 0,4% para as estatinas isoladamente.

Na experiência pós-comercialização com ZETIA®, foram relatados casos de miopatia e rabdomiólise, independentemente da causalidade. A maioria dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise recebiam uma estatina antes de iniciar o tratamento com ZETIA®. No entanto, a rabdomiólise foi relatada muito raramente com a monoterapia com ZETIA® ou com a adição de ZETIA® a agentes conhecidamente associados a risco aumentado de rabdomiólise. Todos os pacientes que iniciam tratamento com ZETIA® devem ser alertados sobre o risco de miopatia e instruídos a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. ZETIA® e qualquer estatina que o paciente esteja tomando concomitantemente devem ser imediatamente descontinuados se houver suspeita de ou for comprovada a miopatia. A presença desses sintomas e um nível de creatina fosfoquinase (CPK) > 10 vezes o LSN indica miopatia.

Em um estudo clínico no qual mais de 9.000 pacientes com doença renal crônica foram distribuídos de modo randômico para receber ZETIA® 10 mg em combinação com sinvastatina 20 mg diariamente (n=4.650) ou placebo (n=4.620) (período de acompanhamento mediano de 4,9 anos), a incidência de miopatia/rabdomiólise foi de 0,2% para ZETIA® em combinação com sinvastatina e 0,1% para placebo. (Veja “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Insuficiência Hepática: uma vez que os efeitos da maior exposição à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave são desconhecidos, ZETIA® não é recomendado para esses pacientes.

Após uma dose única de 10 mg de ezetimiba, a média da área sob a curva (AUC) para ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,7 vez em pacientes com insuficiência hepática leve (escore Child-Pugh de 5 ou 6), em comparação com indivíduos saudáveis. Em um estudo de doses múltiplas de 14 dias de duração (10 mg/dia) em pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9), a AUC média para ezetimiba total aumentou aproximadamente 4 vezes no 1º e no 14º dia em comparação com indivíduos saudáveis. Não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve. Em razão dos efeitos desconhecidos da exposição aumentada à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (escore de Child-Pugh > 9), a ezetimiba não é recomendada para esses pacientes.

Fibratos: a coadministração da ezetimiba com fibratos, que não o fenofibrato, não foi estudada. Portanto, a coadministração de ZETIA® e fibratos (exceto o fenofibrato) não é recomendada (veja “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Fenofibrato: se houver suspeita de colelitíase em um paciente recebendo ZETIA® e fenofibrato, a vesícula biliar deve ser examinada e a prescrição de outro tratamento redutor de colesterol deve ser considerada (veja “9. REAÇÕES ADVERSAS” e a bula do fenofibrato).

Ciclosporina: deve-se ter cautela ao prescrever ezetimiba para pacientes que utilizam ciclosporina; a concentração de ciclosporina deve ser monitorada nesses pacientes (veja “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Anticoagulantes: se ZETIA® for acrescentado ao tratamento com varfarina, outro anticoagulante cumarínico ou fluindiona, a Razão Normalizada Internacional (International Normalized Ratio - INR) deve ser adequadamente monitorada (veja “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Gravidez e Lactação

Categoria C.

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

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

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

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

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

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de ZETIA® em pacientes com 6 a 10 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou não-familiar foram avaliadas em um estudo clínico controlado de 12 semanas. Crianças tratadas com ZETIA® apresentaram um perfil de eventos adversos similar ao de pacientes adultos tratados com ZETIA®. Neste estudo, não houve, em geral, efeito detectável no crescimento ou maturação sexual de meninos ou meninas. Entretanto, o efeito da ezetimiba no crescimento ou maturação sexual, em um tratamento maior que 12 semanas não foi estudado (veja os itens **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR; 9. REAÇÕES ADVERSAS e 2. ESTUDOS CLÍNICOS, Estudos clínicos em pacientes pediátricos (6 a 17 anos de idade)**).

A segurança e a eficácia de ZETIA® coadministrado com sinvastatina em pacientes com 10 a 17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram avaliadas em um estudo clínico controlado em adolescentes do sexo masculino e do sexo feminino, que estavam há pelo menos um ano na pós-menarca. Pacientes adolescentes tratados com ZETIA® e até 40 mg/dia de sinvastatina apresentaram um perfil de eventos adversos similar ao de pacientes adultos tratados com ZETIA® e sinvastatina. Neste estudo controlado, não houve nenhum efeito detectável sobre o crescimento ou maturação sexual em adolescentes de ambos os sexos, ou qualquer efeito sobre a duração do ciclo menstrual em meninas (veja os itens **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR; 9. REAÇÕES ADVERSAS e 2. ESTUDOS CLÍNICOS, Estudos clínicos em pacientes pediátricos (6 a 17 anos de idade)**).

Crianças: a absorção e o metabolismo da ezetimiba são semelhantes entre crianças, adolescentes (10 a 18 anos) e adultos. Com base na ezetimiba total, não existem diferenças farmacocinéticas entre adolescentes e adultos. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica <6 anos de idade. A experiência clínica em pacientes pediátricos e adolescentes (idade entre 9 e 17 anos) limitou-se a pacientes com HFHo ou sitosterolemia.

Idosos: a concentração plasmática da ezetimiba total é, aproximadamente, 2 vezes mais elevada nos indivíduos idosos (≥ 65 anos de idade) em relação aos jovens (18 a 45 anos de idade). A redução de colesterol LDL e o perfil de segurança são comparáveis em indivíduos idosos e jovens que recebem ZETIA®. Não é necessário, portanto, ajuste posológico para pacientes idosos.

Insuficiência Renal: após uma dose única de 10 mg de ezetimiba em pacientes com doença renal grave (n= 8; CrCl médio ≤ 30 mL/min/1,73 m²), a AUC média para ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vez, em comparação com indivíduos saudáveis (n= 9). Esse resultado não é considerado clinicamente significativo. Não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal.

Um outro paciente desse estudo (pós-transplante renal e sob administração de múltiplos medicamentos, incluindo ciclosporina) teve exposição 12 vezes maior à ezetimiba total.

Sexo: a concentração plasmática da ezetimiba é pouco maior (< 20%) em mulheres do que em homens. A redução do colesterol LDL e do perfil de segurança é comparável entre homens e mulheres tratados com ezetimiba. Portanto, não é necessário nenhum ajuste de dose com base no sexo.

Raça: com base em uma metanálise de estudos farmacocinéticos, não houve diferenças farmacocinéticas entre negros e caucasianos.

Dirigir ou operar máquinas: não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Contudo, certas reações adversas que foram relatadas com ZETIA® podem afetar a capacidade de alguns pacientes para dirigir ou operar máquinas. As respostas individuais a ZETIA® podem variar (veja “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

Ciclosporina: em um estudo que envolveu oito pacientes submetidos a transplante renal, com clearance de creatinina > 50 mL/min e que estavam recebendo dose estável de ciclosporina, uma única dose de 10 mg de ezetimiba resultou em aumento de 3,4 vezes (variação de 2,3 a 7,9 vezes) da AUC média da ezetimiba total em comparação com uma população de controle sadia de outro estudo (n= 17). Em um estudo diferente, um paciente submetido a transplante renal com insuficiência renal grave (clearance de creatinina de 13,2 mL/min/1,73 m²) que estava recebendo diversos medicamentos, inclusive ciclosporina, apresentou exposição 12 vezes maior à ezetimiba total em comparação com os controles de comparação. Em um estudo cruzado de dois períodos, a administração diária de 20 mg de ezetimiba durante 8 dias com uma única dose de 100 mg de ciclosporina no 7º dia a 12 indivíduos saudáveis resultou em aumento de 15%, em média, na AUC da ciclosporina (variação de 10% de redução a 51% de aumento) em comparação a uma dose única de 100 mg de ciclosporina isoladamente (veja “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Fibratos: a segurança e a eficácia da coadministração de ezetimiba e fenofibrato foram avaliadas em um estudo clínico (veja “9. REAÇÕES ADVERSAS” e “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Coadministração com Fenofibratos”); a coadministração da ezetimiba com outros fibratos não foi estudada. Os fibratos podem aumentar a excreção biliar de colesterol, levando à colestíase. Em um estudo pré-clínico conduzido em cães, a ezetimiba aumentou as concentrações de colesterol na vesícula biliar. Embora a importância desse achado pré-clínico seja desconhecida no caso do uso em humanos, a coadministração de ZETIA® com fibratos (exceto com o fenofibrato) não é recomendada até que o uso em pacientes seja estudado.

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

Genfibrozila: em um estudo farmacocinético, a administração concomitante de genfibrozila aumentou a concentração total de ezetimiba em aproximadamente 1,7 vez. Esse aumento não é considerado clinicamente significativo. Não há dados clínicos disponíveis.

Estatinas: não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente importantes quando a ezetimiba foi coadministrada com atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina ou rosuvastatina.

Anticoagulantes: a administração concomitante de ezetimiba (10 mg em dose única diária) não apresentou efeito significativo sobre a biodisponibilidade da varfarina e sobre o tempo de protrombina em um estudo que incluiu doze adultos saudáveis do sexo masculino. Houve relatos pós-comercialização de Razão Normalizada Internacional (INR) aumentada em pacientes para os quais ZETIA® foi adicionado à varfarina ou à fluindiona. A maioria desses pacientes também estava recebendo outros medicamentos (veja “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura até 30°C.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aparência: ZETIA® é um comprimido branco a esbranquiçado, de forma capsular, com um dos lados liso e o outro com a inscrição 414 em baixo relevo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

A dose recomendada de ZETIA® é de 10 mg uma vez ao dia, isoladamente ou em associação com uma estatina ou com fenofibrato. ZETIA® pode ser administrado em qualquer horário do dia, independentemente do horário de ingestão de alimentos.

Uso na Insuficiência Renal/Doença Renal Crônica

Monoterapia

Não é necessário ajuste posológico para pacientes com disfunção renal (Veja “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Insuficiência Renal**”).

Terapia de Combinação com Sinvastatina

Em pacientes com insuficiência renal leve (GFR estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), não é necessário ajuste posológico para ZETIA® ou para a sinvastatina. Em pacientes com doença renal crônica e taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min/1,73 m², a dose de ZETIA® é de 10 mg e a dose de sinvastatina é de 20 mg uma vez ao dia à noite. Nesses pacientes não foi estudado o uso de doses mais altas de sinvastatina (veja “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Insuficiência Renal**” e “**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Prevenção de Eventos Cardiovasculares Maiores na Doença Renal Crônica**”).

Uso em Idosos: não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (veja “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Idosos**”).

Uso Pediátrico:

Crianças e adolescentes acima de 6 anos

Não é necessário ajuste posológico (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Uso pediátrico**).

Uso em Crianças:

Crianças com menos de 6 anos

O tratamento com ZETIA® não é recomendado para crianças com menos de 6 anos de idade.

Uso na Insuficiência Hepática: não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5 a 6). O tratamento com a ezetimiba não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9) ou grave (escore de Child-Pugh > 9) (veja “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Insuficiência Hepática**”).

Coadministração com sequestrantes de ácidos biliares: ZETIA® deve ser administrado no mínimo duas horas antes ou no mínimo quatro horas depois da administração de sequestrantes de ácidos biliares.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos com até 112 semanas de duração, nos quais ZETIA® 10 mg/dia foi administrado isoladamente (n = 2.396), com uma estatina (n = 11.308) ou com fenofibrato (n=185) demonstraram que ZETIA® foi bem tolerado de modo geral, as reações adversas foram usualmente leves e temporárias, a incidência global das reações adversas relatadas com o uso de ZETIA® foi semelhante àquela relatada com o placebo e a taxa de descontinuação por reações adversas foi comparável entre ZETIA® e o placebo.

A seguir, as reações adversas comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou incomuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) relacionadas à medicação, relatadas por pacientes que utilizavam ZETIA® isoladamente (n = 2.396) e com incidência maior que o placebo (n = 1.159), ou em pacientes que utilizavam ZETIA® com uma estatina (n = 11.308) e com incidência maior que a estatina isolada (n = 9.361).

ZETIA® administrado isoladamente:

Investigações:

Incomuns: aumento de ALT e/ou AST; aumento de CPK no sangue; aumento de gama-glutamilttransferase; teste anormal de função hepática

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino:

Incomuns: tosse

Distúrbios Gastrointestinais:

Comuns: dor abdominal; diarreia; flatulência

Incomuns: dispepsia; doença do refluxo gastroesofágico; náusea

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:

Incomuns: artralgia; espasmos musculares; dor cervical

Distúrbios Metabólicos e Nutricionais:

Incomuns: diminuição do apetite

Distúrbios Vasculares:

Incomuns: fogacho; hipertensão

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Aplicação:

Comuns: fadiga

Incomuns: dor torácica; dor

ZETIA® coadministrado com uma estatina:

Investigações:

Comuns: aumento de ALT e/ou AST

Distúrbios do Sistema Nervoso:

Comuns: cefaleia

Incomuns: parestesia

Distúrbios Gastrointestinais:

Incomuns: boca seca; gastrite

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo:

Incomuns: prurido; erupção cutânea; urticária

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:

Comuns: mialgia

Incomuns: lombalgia; fraqueza muscular; dor nas extremidades

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Aplicação:

Incomuns: astenia; edema periférico

ZETIA® coadministrado com fenofibrato:

Distúrbios Gastrointestinais:

Comuns: dor abdominal

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

Pacientes pediátricos (6 a 17 anos de idade)

Em um estudo envolvendo pacientes pediátricos (6 a 10 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou não-familiar (n = 138), o perfil de segurança e tolerabilidade do grupo tratado com ZETIA® foi similar ao de pacientes adultos tratados com ZETIA® (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Estudos clínicos em pacientes pediátricos (6 a 17 anos de idade)).

Em um estudo envolvendo pacientes adolescentes (10 a 17 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (n = 248), o perfil de segurança e tolerabilidade do grupo de ZETIA® coadministrado com sinvastatina foi similar ao de pacientes adultos coadministrados com ZETIA® e sinvastatina (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Estudos clínicos em pacientes pediátricos (6 a 17 anos de idade)).

Pacientes com Doença Renal Crônica

No Estudo de Proteção Cardíaca e Renal (SHARP) (veja "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Prevenção de Eventos Vasculares Maiores na Doença Renal Crônica (DRC)"), envolvendo mais de 9.000 pacientes tratados com uma combinação fixa de ZETIA® 10 mg com sinvastatina 20 mg diariamente (n=4.650) ou placebo (n=4.620), os perfis de segurança foram comparáveis durante um período de acompanhamento mediano de 4,9 anos. Nesse estudo, foram registrados apenas os eventos adversos sérios e as

descontinuações devido a qualquer evento adverso. As taxas de descontinuação devido a eventos adversos foram comparáveis (10,4% em pacientes tratados com ZETIA® em combinação com sinvastatina, 9,8% em pacientes tratados com placebo). A incidência de miopatia/rabdomiólise foi de 0,2% em pacientes tratados com ZETIA® em combinação com sinvastatina e 0,1% em pacientes tratados com placebo. Elevações consecutivas de transaminases (> 3X LSN) ocorreram em 0,7% dos pacientes tratados com ZETIA® em combinação com sinvastatina em comparação com 0,6% dos pacientes tratados com placebo. Neste estudo, não houve nenhum aumento estatisticamente significativo na incidência de eventos adversos pré-especificados, incluindo câncer (9,4% para ZETIA® em combinação com sinvastatina, 9,5% para placebo), hepatite, colecistectomia ou complicações de cálculos biliares ou pancreatite.

Valores Laboratoriais

Em estudos clínicos controlados nos quais utilizou-se monoterapia, a incidência de aumento clinicamente importante das transaminases séricas (ALT e/ou AST \geq 3x LSN, consecutivas) foi semelhante entre ZETIA® (0,5%) e placebo (0,3%). Em estudos nos quais utilizou-se coadministração, a incidência foi de 1,3% para pacientes que receberam ZETIA® em combinação com uma estatina e de 0,4% para pacientes que receberam estatina isoladamente. Esses aumentos em geral foram assintomáticos, não associados à colestase e retornaram aos valores do período basal após a descontinuação do tratamento ou mediante tratamento contínuo (veja “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

Experiência Pós-comercialização

Após a comercialização foram relatadas as seguintes reações adversas, independentemente da determinação de causalidade:

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático: trombocitopenia

Distúrbios do Sistema Nervoso: tontura; parestesia

Distúrbios Gastrointestinais: pancreatite; constipação

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo: reações cutâneas graves adversas à droga (RCGAD), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e eritema multiforme

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo: mialgia; miopatia/rabdomiólise

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Aplicação: astenia

Distúrbios do Sistema Imunológico: reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, erupções cutâneas e urticária

Distúrbios Hepatobiliares: hepatite; colelitíase; colecistite; lesão hepática induzida por drogas

Distúrbios Psiquiátricos: depressão

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A administração de 50 mg/dia de ezetimiba a 15 indivíduos sadios durante até 14 dias, de 40 mg/dia a 18 pacientes com hipercolesterolemia primária por até 56 dias e 40 mg/dia a 27 pacientes com sitosterolemia homozigótica durante 26 semanas, foi, em geral, bem tolerada. Foram relatados poucos casos de superdosagem com ZETIA®, dos quais a maioria não foi associada a reações adversas. As reações adversas relatadas não foram graves. No caso de superdosagem deverão ser instituídas medidas sintomáticas e de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0214

Farm. Resp.: Marcos C. Borgheti - CRF-SP nº 15.615

Importado por:

Organon Farmacêutica Ltda.

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

CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Brasil

SAC 0800-708-1818

supera.atende@superarx.com.br



Fabricado por:

MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC

Las Piedras, Porto Rico, EUA

Embalado por:

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

Xochimilco, México

Comercializado por:

Supera RX Medicamentos Ltda.

Pouso Alegre/MG

Venda sob prescrição médica

ZETIA_BU 19_062023_VPS



Copyright 2023 Grupo de empresas Organon. Todos os direitos reservados.

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 9. Reações Adversas	VPS	10 mg X 10 10 mg X 30 10 mg X 60
05/05/2022	2678557/22-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/09/2021	3746625/21-9	1438 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	10/01/2022	- Dizeres Legais	VPS	10 mg X 10 10 mg X 30 10 mg X 60
20/04/2021	1510660/21-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 9. Reações Adversas - Dizeres Legais	VPS	10 mg X 10 10 mg X 30 10 mg X 60
22/10/2019	2559138/19-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	03/11/2016	2459978/16-6	1617 - MEDICAMENTO NOVO - Ampliação de Uso	23/09/2019	- Identificação do medicamento - 1. Indicações - 2. Resultados de Eficácia - 5. Advertências e Precauções - 8. Posologia e modo de usar - 9. Reações Adversas	VPS	10 mg X 10 10 mg X 30 10 mg X 60
26/09/2019	2268048/19-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Dizeres Legais	VPS	10 mg X 10 10 mg X 30 10 mg X 60

05/07/2019	0593496/19-6	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 9. Reações Adversas - Dizeres Legais	VPS	10 mg X 10 10 mg X 30 10 mg X 60
21/06/2017	1248150/17-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VPS	10 mg X 10 10 mg X 30 10 mg X 60
31/01/2017	0166499/17-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VPS	10 mg X 10 10 mg X 30 10 mg X 60
14/07/2015	0619080/15-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	26/02/2014	0147180/14-5	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	21/07/2014	- Apresentações - 2. Resultados de Eficácia	VPS	10 mg X 10 10 mg X 30 10 mg X 60
26/02/2014	0149106/14-7	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VPS	10 mg X 10 10 mg X 30
23/04/2013	0313439/13-3	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Composição	VPS	10 mg X 10 10 mg X 30