

ZETSIM®
(ezetimiba + simvastatina)

SCHERING-PLOUGH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Comprimidos

10/10 mg, 10/20 mg e 10/40 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ZETSIM®
ezetimiba + simvastatina

APRESENTAÇÕES

- ZETSIM® 10/10 mg em embalagem com 28 comprimidos.
- ZETSIM® 10/20 mg em embalagem com 14 e 28 comprimidos.
- ZETSIM® 10/40 mg em embalagem com 28 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS DE IDADE****COMPOSIÇÃO**

ZETSIM® 10/10 comprimido:

ezetimiba.....	10 mg
simvastatina.....	10 mg

ZETSIM® 10/20 comprimido:

ezetimiba.....	10 mg
simvastatina.....	20 mg

ZETSIM® 10/40 comprimido:

ezetimiba.....	10 mg
simvastatina.....	40 mg

Excipientes: butil-hidroxianisol, ácido cítrico monoidratado, croscarmelose sódica, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina e propilgalato.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. 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 (colesterol LDL), apolipoproteína B (apo B), triglicérides (TG) e colesterol não ligado à lipoproteína de alta densidade (colesterol não HDL) e para aumentar os níveis de colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL) 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 colesterol não HDL e aumento de colesterol HDL adicionais.

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Hipercolesterolemia Primária**ZETSIM®**

Cinco estudos multicêntricos, duplo-cegos conduzidos com ZETSIM® em pacientes com hipercolesterolemia primária são relatados: dois foram comparações com simvastatina, dois foram comparações com atorvastatina e um foi uma comparação com rosuvastatina. Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo e de 12 semanas de duração, 887 pacientes hipercolesterolêmicos foram distribuídos de modo randômico em dez grupos de tratamento: placebo, ezetimiba (10 mg), simvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg) ou administração concomitante de ezetimiba e simvastatina 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 simvastatina, ZETSIM® reduziu significativamente o colesterol total, o colesterol LDL, a apo B, os TG, o colesterol não HDL e a proteína C-reativa. Os efeitos de ZETSIM® no colesterol HDL foram semelhantes aos observados com a simvastatina. Uma análise adicional mostrou que ZETSIM® aumentou significativamente o colesterol HDL em comparação com o placebo (veja tabela 1).

Tabela 1
Resposta a ZETSIM® em Pacientes com Hipercolesterolemia Primária
(Alteração Percentual Média^a em Relação ao Período Basal^b sem Tratamento)

Tratamento	N	Colesterol total	Colesterol LDL	Apo B	Colesterol HDL	TG ^a	Colesterol não HDL
(Dose Diária)							
Dados agrupados (Todas as doses de ZETSIM®) ^c	353	-38	-53	-42	+8	-28	-49
Dados agrupados (Todas as doses de simvastatina) ^c	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
Simvastatina 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

^a Para TG, alteração percentual mediana em relação ao período basal.

^b Período basal - sem hipolipemiante.

^c Doses agrupadas de ZETSIM® (10/10-10/80) reduziram significativamente o colesterol total, o colesterol LDL, a apo B, os TG e o colesterol não HDL em comparação com a simvastatina e aumentaram significativamente o colesterol HDL 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 lipídeos 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 Programa Nacional de Educação em Colesterol (NCEP) ATP III e colesterol LDL ≥130 mg/dL foram distribuídos de modo randômico em quatro grupos de tratamento: administração concomitante de ezetimiba e simvastatina equivalente a ZETSIM® (10/10, 10/20 e 10/40) ou 20 mg de simvastatina. A dose de simvastatina dos pacientes que não atingiram colesterol LDL < 100 mg/dL foi titulada em intervalos de 6 semanas para a dose máxima de 80 mg. Na 5^a semana, as reduções de colesterol LDL com ZETSIM® 10/10, 10/20 ou 10/40 foram significativamente maiores do que as obtidas com 20 mg de simvastatina. Além disso, na 5^a semana, significativamente mais pacientes que receberam ZETSIM® 10/10, 10/20 ou 10/40 atingiram a meta de colesterol LDL em comparação aos que receberam 20 mg de simvastatina (veja tabela 2). Os resultados na 5^a semana em termos de redução do colesterol LDL e de porcentagem de pacientes que atingiram a meta de colesterol LDL foram consistentes com os resultados obtidos no final do estudo (23^a semana).

Tabela 2
Resposta a ZETSIM® após 5 Semanas, em Pacientes com DAC ou Equivalentes de Risco de DAC e Colesterol LDL ≥130 mg/dL

	Sinvastatina 20 mg	ZETSIM® 10/10	ZETSIM® 10/20	ZETSIM® 10/40
N	253	251	109	97
Alteração percentual do colesterol LDL	-38	-47	-53	-59
Porcentagem que atingiu a meta de colesterol LDL	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 colesterol LDL estabelecida pelo 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, colesterol LDL, apo B e colesterol não HDL e aumentou os níveis de colesterol HDL significativamente mais do que a atorvastatina. Os efeitos de ZETSIM® nos TG foram semelhantes aos observados com a atorvastatina (veja tabela 3).

Tabela 3

Resposta a ZETSIM® e a Atorvastatina em Pacientes com Hipercolesterolemia Primária (Alteração Porcentual 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
Dados agrupados (Todas as doses de ZETSIM®)	951	-38 ^c	-53 ^c	-43 ^c	+8 ^c	-27	-49 ^c
Dados agrupados (Todas as doses de atorvastatina)	951	-34	-45	-38	+4	-26	-42
ZETSIM® por dose							
10/10	238	-34 ^d	-47 ^d	-37 ^d	+8	-26	-43 ^d
10/20	238	-37 ^d	-51 ^d	-40 ^d	+7	-25	-46 ^d
10/40	238	-41 ^d	-57 ^d	-46 ^d	+9 ^d	-27	-52 ^d
10/80	237	-43 ^d	-59 ^d	-48 ^d	+8 ^d	-31	-54 ^d
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

^a Para TG, alteração percentual mediana em relação ao período basal.

^b Período basal - sem hipolipemiante.

^c p<0,05 para diferença em relação à atorvastatina.

^d p<0,05 para diferença em relação à atorvastatina em doses equivalentes às do componente simvastatina 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 colesterol LDL do NCEP ATP III foram distribuídos de modo randômico para receber a administração concomitante de ezetimibe e simvastatina equivalente a ZETSIM® (10/10 e 10/20) ou 10 mg de atorvastatina. Nos três grupos de tratamento, a dose de estatina foi titulada até 80 mg em intervalos de 6 semanas. A cada comparação de dose pré-especificada, ZETSIM® causou reduções maiores de colesterol LDL em comparação com a atorvastatina (veja tabela 4).

Tabela 4

Resposta a ZETSIM® e a Atorvastatina em Pacientes com Hipercolesterolemia Primária (Alteração Percentual Média^a em Relação ao Período Basal^b sem Tratamento)

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

^a Para TG, alteração percentual mediana em relação ao período basal.

^b Período basal - sem hipolipemiante.

^c Atorvastatina: dose inicial de 10 mg titulada para 20 mg, 40 mg e 80 mg na 6^a, 12^a, 18^a e 24^a semana.

^d ZETSIM®: dose inicial de 10/10 titulada para 10/20, 10/40 e 10/80 na 6^a, 12^a, 18^a e 24^a semana.

^e ZETSIM®: dose inicial de 10/20 titulada para 10/40, 10/40 e 10/80 na 6^a, 12^a, 18^a e 24^a semana.

^f p ≤ 0,05 para a diferença com atorvastatina na semana especificada.

^g Dados agrupados para doses comuns de ZETSIM® na 18^a e 24^a semana.

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, de 6 semanas de duração, 2.959 pacientes com hipercolesterolemia primária que não haviam atingido as metas de colesterol LDL 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, colesterol LDL, apo B e colesterol não HDL do que a rosuvastatina. Os efeitos de ZETSIM® em relação ao colesterol HDL foram semelhantes aos efeitos observados com a rosuvastatina (veja tabela 5).

Tabela 5

Resposta a ZETSIM® e a Rosuvastatina em Pacientes com Hipercolesterolemia Primária (Alteração Porcentual Média^a em Relação ao Período Basal^b sem Tratamento)

Tratamento	N	Colesterol total	Colesterol LDL	apo B	Colesterol HDL	TG ^a	Colesterol não HDL
(Dose Diária)							
Dados agrupados (Todas as doses de ZETSIM®)	1478	-40 ^c	-56 ^c	-45 ^c	+8 ^c	-26 ^c	-51 ^c
Dados agrupados (Todas as doses de rosuvastatina)	1481	-37	-52	-42	+8	-25	-47
ZETSIM® por dose							
10/20	492	-37 ^d	-52 ^d	-42 ^d	+7	-23 ^c	-47 ^d
10/40	493	-39 ^e	-55 ^e	-44 ^e	+8	-27	-50 ^e
10/80	493	-44 ^f	-61 ^f	-50 ^f	+8	-30 ^f	-56 ^f
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

^a Para TG, alteração porcentual mediana em relação ao período basal

^b Período basal – sem hipolipemiantes

^cp<0,05 para diferença em relação à rosuvastatina

^dp<0,05 vs. rosuvastatina 10 mg

^ep<0,05 vs. rosuvastatina 20 mg

^fp<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 simvastatina em monoterapia e que não haviam atingido as metas de colesterol LDL 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 simvastatina já em andamento. Entre aqueles que usavam simvastatina e não haviam atingido as metas de colesterol LDL no período basal (~80%), significativamente mais pacientes distribuídos de modo randômico para a ezetimiba coadministrada com a simvastatina atingiram as metas de colesterol LDL no final do estudo em comparação com os pacientes distribuídos de modo randômico para o placebo: 76% e 21,5%, respectivamente. As reduções de colesterol LDL correspondentes para ezetimiba ou placebo administrados concomitantemente com a simvastatina também foram significativamente diferentes (27% ou 3%, respectivamente). Além disso, a administração concomitante de ezetimiba e simvastatina diminuiu significativamente o colesterol total, a apo B e os TG em comparação à administração concomitante de placebo e simvastatina.

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, com duração de 24 semanas, 214 pacientes com diabetes *melitus* tipo 2 que receberam tiazolidinedionas (rosiglitazona ou pioglitazona) durante 3 meses, no mínimo, e 20 mg de simvastatina durante 6 semanas, no mínimo, com colesterol LDL médio de 93 mg/dL, foram distribuídos de modo randômico para receber 40 mg de simvastatina 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 simvastatina para 40 mg na redução adicional do colesterol LDL (-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 simvastatina. Os resultados para o colesterol HDL 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 colesterol LDL, 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 colesterol HDL em comparação com ZETSIM® administrado isoladamente (veja tabela 6).

Tabela 6

Resposta a ZETSIM® e Fenofibrato Iniciados Concomitantemente em Pacientes com Hiperlipidemia Mista (Alteração Porcentual Mediana^a em Relação ao Período Basal^b sem Tratamento, após 12 Semanas)

Tratamento (Dose Diária)	N	Colesterol Total	Colesterol LDL	apo B	colesterol HDL ^a	TG	Colesterol não HDL
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

^a Para colesterol HDL, alteração porcentual média em relação ao período basal

^b 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 simvastatina equivalentes a ZETSIM® ou simvastatina apenas. Os critérios de inclusão nesse estudo foram: 1) níveis de colesterol LDL 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 simvastatina (10 mg, 20 mg ou 40 mg) durante 6 semanas, ZETSIM® 10/40 ou simvastatina 40 mg nas 27 semanas seguintes e ZETSIM® 10/10, 10/20, ou 10/40 em esquema aberto, durante 20 semanas, subsequentemente.

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

Tabela 7

Resposta a ZETSIM® em Pacientes Adolescentes com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica (Alteração Porcentual 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							
Todas as Doses de ZETSIM®	126	-38	-49	-39	+7	-17	-47
Todas as Doses de simvastatina	120	-26	-34	-27	+6	-12	-33
ZETSIM® 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
33 ^a semana							
ZETSIM® 10/40	126	-42	-54	-43	+5	-20	-51
Sinvastatina 40 mg	120	-29	-38	-28	+4	-13	-36

^a Para TG, alteração porcentual mediana em relação ao período basal

^b 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 colesterol LDL (19%), a apo

B (14%) e os TG (8%) e aumentou o colesterol HDL (3%) em comparação com o placebo. A redução de colesterol LDL foi consistente em relação à idade, ao sexo, à raça e ao colesterol LDL no período basal. Além disso, a ezetimiba não exerceu efeito nas concentrações plasmáticas das vitaminas lipossolúveis A, D e E, no tempo de protrombina e na produção de adrenocorticosteroides pelas suprarrenais.

Sinvastatina

ZETSIM® contém simvastatina. Em dois estudos clínicos de grande porte, controlados com placebo, o 4S - Estudo Escandinavo de Sobrevida com a Simvastatina (N= 4.444 pacientes) e o HPS - Estudo de Proteção do Coração (N= 20.536 pacientes), os efeitos do tratamento com a simvastatina foram avaliados em pacientes com alto risco de eventos coronarianos devido a doença coronariana preexistente, diabetes, doença vascular periférica e histórico de AVC ou de outra doença vascular cerebral. A simvastatina comprovou reduzir o risco de mortalidade por todas as causas (total) ao diminuir 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 simvastatina, 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 simvastatina no período basal. O aumento da dose da simvastatina de 40 mg para 80 mg (n= 5) reduziu o colesterol LDL em 13% em relação ao período basal com 40 mg de simvastatina. A administração concomitante de ezetimiba e simvastatina equivalente a ZETSIM® (10/40 e 10/80 agrupados, n= 9) reduziu o colesterol LDL em 23% em relação ao período basal com 40 mg de simvastatina. Entre os pacientes que receberam a administração concomitante de ezetimiba e simvastatina equivalente a ZETSIM® (10/80, n= 5), houve redução de 29% do colesterol LDL em relação ao período basal com 40 mg de simvastatina.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ZETSIM® é um hipolipemianto que inibe seletivamente a absorção intestinal de colesterol e de fitosterois relacionados e 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 simvastatina, dois compostos com mecanismos de ação complementares sobre os lipides. ZETSIM® reduz o colesterol total, o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL), a lipoproteína B (apo B), os triglicérides (TG) e o colesterol não ligado à lipoproteína de alta densidade (não-HDL) elevados e aumenta o colesterol ligado a lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL) por meio da dupla inibição da síntese e da absorção de colesterol.

Ezetimiba

A ezetimiba inibe a absorção intestinal de colesterol; é ativa por via oral e seu mecanismo de ação difere do de outras classes de compostos redutores de colesterol (por exemplo, estatinas, sequestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados de ácido fíbrico e dos fitostanois). 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 fitosterois. A ezetimiba localiza-se na borda em escova dos enterócitos do intestino delgado, onde inibe a absorção de colesterol, diminuindo assim a oferta de colesterol do intestino para o fígado; as estatinas reduzem a síntese hepática de colesterol. Juntos, esses mecanismos distintos propiciam redução complementar de colesterol.

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

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

Sinvastatina

Após ingestão, a simvastatina, que é uma lactona inativa, é hidrolisada no fígado ao beta-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 simvastatina mostrou reduzir concentrações normais e elevadas de colesterol LDL. 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 simvastatina pode envolver a redução da concentração de colesterol VLDL e a indução do receptor de LDL, o que leva à redução da produção e ao aumento do catabolismo do colesterol LDL. A apolipoproteína B também reduz consideravelmente durante o tratamento com simvastatina. Além disso, a simvastatina aumenta moderadamente o colesterol HDL e reduz os TG plasmáticos. Como resultado dessas alterações, as razões de colesterol total para colesterol HDL e de colesterol LDL para colesterol HDL 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_{max}) 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 gordura 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 simvastatina foi menor do que 5% da dose, o que é compatível com a ampla extração hepática de primeira passagem. Os principais metabólitos da simvastatina presentes no plasma humano são o beta-hidroxiácido e quatro metabólitos ativos adicionais.

Em jejum, os perfis plasmáticos dos inibidores ativos e totais não foram afetados quando a simvastatina foi administrada imediatamente antes de uma refeição-teste.

Distribuição

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

Sinvastatina: a simvastatina e o beta-hidroxiácido ligam-se às proteínas plasmáticas humanas em 95%.

A farmacocinética de doses únicas e múltiplas de simvastatina não mostrou acúmulo do medicamento após administração múltipla. Em todos esses estudos de farmacocinética, 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 entero-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 sanguíneo 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 horas, em média.

Eliminação

Ezetimiba: após administração oral de 20 mg de [¹⁴C]-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 inibidores.

Características em Pacientes (Populações Especiais)

Pacientes Pediátricos

A absorção e o metabolismo da ezetimiba são semelhantes em crianças e adolescentes (10 a 18 anos de idade) e adultos. Com base na ezetimiba total, não há diferenças farmacocinéticas entre adolescentes e adultos. Não estão disponíveis dados de farmacocinética na população pediátrica < 10 anos de idade.

Pacientes Idosos

As concentrações plasmáticas de ezetimiba total são, aproximadamente, 2 vezes mais elevadas nos indivíduos idosos (≥ 65 anos de idade) em relação aos jovens (18 a 45 anos de idade). A redução de colesterol LDL 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 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 E PRECAUÇÕES).

Insuficiência Renal

Ezetimiba

Após administração de uma única dose de 10 mg de ezetimiba a pacientes com doença renal grave (n= 8; ClCr médio ≤ 30 mL/min/1,73 m²), a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vez quando comparada àquela de indivíduos saudáveis (n= 9). 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 de pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min), as concentrações plasmáticas dos inibidores totais após uma dose única de um inibidor relacionado da HMG-CoA redutase foram aproximadamente 2 vezes mais altas que as observadas em voluntários saudáveis.

Sexo

As concentrações plasmáticas da ezetimiba total são discretamente mais elevadas (< 20 %) em mulheres em relação aos homens. A redução de colesterol LDL 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 com ezetimiba.

Interações Medicamentosas

Diltiazem: em um estudo farmacocinético, a administração concomitante de diltiazem causou um aumento de 2,7 vezes na exposição à sinvastatina ácida, presumivelmente devido à inibição da CYP3A4.

Anlodipino: em um estudo farmacocinético, a administração concomitante de anlodipino causou um aumento de 1,6 vezes na exposição à sinvastatina ácida.

Toxicologia Animal

Toxicidade Aguda

Em animais, não foi observada toxicidade após doses orais únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba em ratos e camundongos e de 3.000 mg/kg em cães.

A DL₅₀ oral de sinvastatina em camundongos é de aproximadamente 3,8 g/kg e, em ratos, é de aproximadamente 5 g/kg.

Toxicidade Crônica

ZETSIM®

A segurança da administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina foi avaliada em ratos e cães. Quando a ezetimiba foi administrada concomitantemente com a sinvastatina durante três meses, os achados toxicológicos foram compatíveis com os observados com a administração de estatinas isoladamente.

Ezetimiba

A ezetimiba foi bem tolerada por camundongos, ratos e cães. Não foram identificados órgãos-alvo de toxicidade em estudos crônicos com doses diárias de até 1.500 mg/kg (machos) e 500 mg/kg (fêmeas) em ratos, de até 500 mg/kg em camundongos ou de até 300 mg/kg em cães.

Sinvastatina

A administração de doses elevadas de sinvastatina e análogos relacionados a várias espécies animais revelou uma gama de alterações em diversos tecidos, as quais não eram inesperadas em vista das grandes doses utilizadas, da potência desses fármacos para inibir a síntese do mevalonato e do papel essencial da enzima-alvo na manutenção da homeostasia celular. Dados extensivos gerados a partir dessas alterações indicam que elas representam um exagero do efeito bioquímico desses fármacos no extremo elevado da curva de

dose-resposta. Assim, foi demonstrado que as alterações morfológicas no fígado de ratos, a hiperplasia epitelial de células escamosas da porção abdominal do esôfago de ratos e camundongos e a hepatotoxicidade em coelhos estavam diretamente relacionadas à inibição da HMG-CoA redutase.

Estudos em cães evidenciaram a ocorrência de catarata com doses elevadas de simvastatina, embora com incidência muito baixa. Embora não exista correlação evidente entre a magnitude da redução dos lipídeos séricos e o desenvolvimento de catarata, a relação entre níveis séricos elevados de simvastatina e inibidores relacionados da HMG-CoA redutase e o desenvolvimento de catarata foi consistente.

Os níveis séricos (expressos como inibidores totais) em cães que receberam a dose cataratogênica mínima de simvastatina de 50 mg/kg/dia foram 5 vezes mais altos do que os observados em humanos que receberam a dose terapêutica máxima prevista de 1,6 mg/kg (com base em 80 mg/dia para um homem de 50 kg).

Em aproximadamente 10% a 40% dos cães que receberam simvastatina, observou-se aumento das transaminases séricas na forma de elevações crônicas de nível baixo ou de picos enzimáticos transitórios. Nenhum dos cães demonstrou sintoma de doença e não houve progressão das elevações para níveis associados à necrose hepática manifesta, apesar da administração contínua do fármaco. Não foram identificadas alterações histopatológicas no fígado dos cães que receberam simvastatina.

Em dois estudos de segurança em cães com simvastatina, foi observada degeneração testicular. Estudos especiais com o objetivo de definir melhor a natureza dessas alterações não obtiveram sucesso, uma vez que os efeitos praticamente não são reprodutíveis e não são relacionados à dose, aos níveis séricos de colesterol ou à duração do tratamento. A simvastatina foi administrada por até 2 anos a cães na dose de 50 mg/kg/dia sem efeitos testiculares.

Observou-se necrose da musculatura esquelética em um estudo em ratos que receberam 90 mg/kg duas vezes por dia, mas essa dose foi letal para esses animais.

Carcinogenicidade

Ezetimiba

Em estudos com dois anos de duração conduzidos em ratos e camundongos, a ezetimiba não foi carcinogênica.

Simvastatina

Nos estudos iniciais de carcinogenicidade com simvastatina em ratos e camundongos, foram empregadas doses que variaram de 1 mg/kg/dia a 25 mg/kg/dia. Não foi evidenciada incidência de tumor relacionada ao tratamento em camundongos, em qualquer tecido. Foi observado aumento estatisticamente significativo ($p \leq 0,05$) da incidência de adenomas de células foliculares da tireoide em fêmeas de ratos que receberam 25 mg/kg de simvastatina por dia (16 vezes a dose máxima recomendada para humanos). Esse tipo de tumor benigno foi limitado a fêmeas de ratos; não foram observadas alterações semelhantes em ratos machos ou em fêmeas que receberam doses mais baixas (até 5 mg/kg/dia). Esses tumores são um efeito secundário que reflete o aumento mediado pela simvastatina da depuração de hormônio tireoideano em fêmeas de ratos. Não foi evidenciado nenhum outro aumento estatisticamente significativo da incidência de tumor em qualquer tecido em ratos que receberam simvastatina.

Os dados desses dois estudos indicaram que a hiperplasia epitelial de células escamosas da porção abdominal do esôfago ocorreu em todos os níveis de dose. Essas alterações gástricas são restritas a uma estrutura anatômica que não é encontrada em seres humanos. Além disso, células idênticas encontradas em outros locais (por exemplo, esôfago e junção anorrectal de rato, camundongo e cão) não são afetadas.

Os resultados de um outro estudo de carcinogenicidade, de 73 semanas, em camundongos que receberam simvastatina em doses de até 400 mg/kg/dia (250 vezes a dose máxima recomendada para humanos, com base em uma pessoa de 50 kg) mostrou aumento da incidência de adenomas e carcinomas hepatocelulares, de adenomas pulmonares e de adenomas das glândulas de Harder. A dose sem efeito, 25 mg/kg/dia (16 vezes a dose máxima recomendada em humanos), foi estabelecida nesse estudo e a partir dos resultados do estudo inicial de carcinogenicidade com duração de 92 semanas em camundongos.

Os resultados de um outro estudo de carcinogenicidade com duração de 106 semanas em ratos que receberam doses de simvastatina que variaram de 50 mg/kg/dia a 100 mg/kg/dia (31 a 63 vezes a dose máxima recomendada para humanos) mostraram aumento relacionado ao tratamento da incidência de neoplasias hepatocelulares. A dose sem efeito continuou a ser 25 mg/kg/dia (16 vezes a dose máxima recomendada em humanos), conforme estabelecido no estudo inicial de carcinogenicidade. Também foi observado aumento da incidência de lesões hiperplásicas da tireoide, entretanto esse fato é compatível com o achado prévio de que essa é uma resposta específica da espécie, sem implicações para os seres humanos.

Mutagênese

ZETSIM®

A combinação de ezetimiba com simvastatina não foi genotóxica em vários ensaios *in vitro* e *in vivo*.

Ezetimiba

A ezetimiba não foi genotóxica em vários testes *in vivo* e *in vitro*.

Simvastatina

Uma ampla bateria de testes de toxicidade genética *in vitro* e *in vivo* foi conduzida com a simvastatina e o beta-hidroxiácido aberto correspondente, entre os quais ensaios para mutagênese microbiana, mutagênese de células de mamíferos, quebra do DNA monofilamentar e testes para aberrações cromossômicas. Os resultados desses estudos não forneceram evidências de interação entre a simvastatina ou o beta-hidroxiácido com material genético nas concentrações não citotóxicas solúveis mais altas testadas em ensaios *in vitro* ou nas doses máximas toleradas testadas *in vivo*.

Reprodução

Ezetimiba

A ezetimiba não afetou a fertilidade de ratos machos ou fêmeas.

Simvastatina

Nas doses máximas toleradas em ratos e coelhos, a simvastatina não exerceu efeitos na fertilidade ou na função reprodutiva.

Desenvolvimento

ZETSIM®

A administração concomitante de ezetimiba e simvastatina não foi teratogênica em ratos. Em coelhas prenhes, observou-se baixa incidência de malformações esqueléticas (vértebrais caudais fundidas, número reduzido de vértebras caudais) quando ezetimiba (1.000 mg/kg; ≥146 vezes a exposição humana na dose de 10 mg/dia com base na AUC_{0-24h} para a ezetimiba total) foi administrada com simvastatina (5 e 10 mg/kg). A exposição à forma farmacologicamente ativa da simvastatina foi ≥246 vezes a exposição humana na dose de 10 mg/dia com base na AUC_{0-24h}.

Ezetimiba

A ezetimiba não foi teratogênica em ratos ou coelhos e não afetou o desenvolvimento pré ou pós-natal.

Simvastatina

Nas doses máximas toleradas em ratos e coelhos, a simvastatina não causou malformações fetais e não apresentou efeitos no desenvolvimento neonatal. Entretanto, em ratos, uma dose oral de 60 mg/kg/dia do hidroxiácido, o metabólito farmacologicamente ativo da simvastatina, resultou na diminuição do peso corpóreo materno e na incidência aumentada de reabsorção fetal e malformações esqueléticas em comparação aos controles. Estudos posteriores com doses de até 60 mg/kg/dia desse metabólito mostraram que essas reabsorções e malformações esqueléticas foram consequência da toxicidade materna (lesões na porção

abdominal do esôfago associadas à perda de peso materno) específica de roedores e que é altamente improvável que sejam decorrentes de um efeito direto sobre o feto em desenvolvimento. Embora não tenham sido conduzidos estudos com a simvastatina, o tratamento de ratas prenhas com um inibidor da HMG-CoA redutase estreitamente relacionado nas doses de 80 e 400 mg/kg/dia (10 e 52 vezes a dose terapêutica máxima recomendada com base na área de superfície corpórea em mg/m²) mostrou reduzir os níveis plasmáticos fetais de mevalonato.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer dos excipientes.
- Hepatopatia ativa ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas.
- Quando houver necessidade de administrar ZETSIM® com fenofibrato, consulte a Circular aos Médicos (bula) de fenofibrato.
- Administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex., itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodona) (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
- Administração concomitante de genfibrozila, ciclosporina ou danazol (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
- Gravidez e lactação (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gravidez e Lactação).

Este medicamento é contraindicado para uso durante a gravidez e lactação.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Miopatia/Rabdomiólise

A simvastatina, a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, ocasionalmente provoca miopatia que se manifesta como dor, sensibilidade 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, foi fatal. O risco de miopatia é aumentado por níveis elevados de atividade inibitória da HMG-CoA redutase no plasma. Os fatores predisponentes para miopatia incluem idade avançada (≥ 65 anos), sexo feminino, hipotireoidismo não controlado e insuficiência renal.

A exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, o risco de miopatia/rabdomiólise está relacionado à dose de simvastatina. Em um banco de dados de estudos clínicos no qual 41.413 pacientes foram tratados com simvastatina, 24.747 (aproximadamente 60%) dos quais foram admitidos nos estudos com um acompanhamento mediano de pelo menos 4 anos, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,03%, 0,08% e 0,61% com 20, 40 e 80 mg/dia, respectivamente. Nesses estudos, os pacientes foram cuidadosamente monitorados e alguns medicamentos causadores de interação foram excluídos.

Em um estudo clínico no qual os pacientes com histórico de infarto do miocárdio foram tratados com simvastatina 80 mg/dia (acompanhamento médio de 6,7 anos), a incidência de miopatia foi de aproximadamente 1,0% em comparação com 0,02% entre os pacientes tratados com 20 mg/dia. Aproximadamente metade desses casos de miopatia ocorreu durante o primeiro ano de tratamento. A incidência de miopatia durante cada ano subsequente de tratamento foi de aproximadamente 0,1%.

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, é maior para pacientes tratados com simvastatina 80 mg quando comparado com outras terapias de estatinas com eficácia semelhante ou maior na redução de colesterol LDL e em comparação com doses menores de simvastatina. Portanto, a dose de 10/80 mg de ezetimiba/simvastatina deve ser utilizada somente em pacientes que estão tomando ezetimiba/simvastatina 10/80 mg de forma contínua (por 12 meses ou mais) sem evidências de toxicidade muscular. Se, no entanto, um paciente que está atualmente tolerando a dose de 10/80 mg de ezetimiba/simvastatina precisar iniciar um medicamento que apresenta interação e que é contraindicado ou está associado com uma dose limite de simvastatina, este paciente deve ser mudado para uma estatina alternativa ou regime baseado em estatina com menor potencial para a interação medicamentosa. Os pacientes devem ser alertados sobre o risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise, e orientados a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicadas. Se esses sintomas ocorrerem, o tratamento deve ser interrompido imediatamente (veja abaixo, POSOLOGIA E MODO DE USAR e CONTRAINDICAÇÕES).

Todos os pacientes que iniciam tratamento com ZETSIM®, ou cuja dose de ZETSIM® está sendo aumentada, devem ser alertados sobre o risco de miopatia e orientados a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicadas. O tratamento com ZETSIM® deve ser descontinuado imediatamente se houver diagnóstico ou suspeita de miopatia. A presença desses sintomas, bem como nível de CK >10 vezes o limite normal superior, indica miopatia. Na maioria dos casos, quando os pacientes descontinuaram imediatamente o tratamento, os sintomas musculares e os aumentos de CK desapareceram (veja REAÇÕES ADVERSAS). Pode-se considerar determinações periódicas de CK para pacientes que iniciam terapia com ZETSIM® ou cuja dose esteja sendo aumentada. Recomenda-se determinações periódicas de CK para pacientes com a dose sendo aumentada para 10/80 mg. Não há nenhuma garantia de que esse monitoramento irá prevenir a miopatia.

Muitos dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise durante o tratamento com simvastatina tinham históricos médicos complicados, incluindo insuficiência renal, geralmente em consequência de diabetes mellitus prolongado. Tais pacientes que tomam ZETSIM® devem ser cuidadosamente monitorados. O tratamento com ZETSIM® deve ser temporariamente interrompido alguns dias antes de cirurgia eletiva de grande porte e quando qualquer condição cirúrgica ou médica importante sobrevenha.

Interações Medicamentosas

- **ZETSIM® contém simvastatina, portanto o risco de miopatia/rabdomiólise aumenta com o uso concomitante de ZETSIM® com os seguintes medicamentos:**

Medicamentos Contraindicados

- **Inibidores Potentes do CYP3A4:** o uso concomitante com medicamentos conhecidos por apresentar um potente efeito inibitório sobre o CYP3A4 em doses terapêuticas (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir ou nefazodona) é contraindicado. Se o tratamento a curto prazo com inibidores potentes do CYP3A4 for inevitável, o tratamento com simvastatina deve ser suspenso durante o curso do tratamento. (Veja CONTRAINDICAÇÕES; INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e FARMACOLOGIA CLÍNICA, Farmacocinética).

- **Genfibrozila, ciclosporina ou danazol:** o uso concomitante desses medicamentos com simvastatina é contraindicado (veja CONTRAINDICAÇÕES; INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e FARMACOLOGIA CLÍNICA, Farmacocinética).

Outros Medicamentos

- **Ácido Fusídico:** pacientes tratados com ácido fusídico concomitantemente com simvastatina podem ter um risco aumentado de miopia/rabdomiólise (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas). A coadministração com ácido fusídico não é recomendada. Em pacientes em que o uso de ácido fusídico sistêmico é considerado essencial, ZETSIM® deve ser descontinuado durante toda a duração do tratamento com ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, onde o uso prolongado e sistêmico do ácido fusídico é necessário, por exemplo para o tratamento de infecções graves, a necessidade da coadministração de ZETSIM® e ácido fusídico deve ser considerada caso a caso e sob rigorosa supervisão médica.

- **Amiodarona:** foi relatada miopia em 6% dos pacientes que receberam 80 mg de simvastatina e amiodarona em um estudo clínico. **A dose de ZETSIM® não deve ser maior que 10/20 mg/dia em pacientes recebendo tratamento concomitante com amiodarona.** (Veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.)

Bloqueadores dos Canais de Cálcio:

- **Verapamil ou diltiazem:** os pacientes que recebiam diltiazem tratados concomitantemente com simvastatina 80 mg apresentaram maior risco de miopia. **A dose de ZETSIM® não deve ser maior que 10/20 mg/dia em pacientes que recebem tratamento concomitante com verapamil ou diltiazem.** (Veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras interações medicamentosas).

- **Anlodipino:** em um estudo clínico, os pacientes recebendo anlodipino tratados concomitantemente com simvastatina 80 mg apresentaram um risco discretamente aumentado de miopia (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). **A dose de ZETSIM® não deve ser maior que 10/40 mg/dia em pacientes que recebem tratamento concomitante com anlodipino.**

- **Inibidores moderados do CYP3A4:** os pacientes que tomam outros medicamentos identificados em bula como medicamentos com efeito inibitório moderado sobre o CYP3A4 concomitantemente com ZETSIM®, particularmente com doses mais altas de ZETSIM®, podem ter maior risco de miopia. Quando ZETSIM® for coadministrado com um inibidor moderado do CYP3A4, um ajuste da dose de ZETSIM® pode ser necessário.

- **Fenofibrato: em um estudo no qual ZETSIM® 10/20 mg/dia e fenofibrato 160 mg/dia foram coadministrados a 184 pacientes por até 12 semanas, não houve nenhum relato de miopia.** Doses de ZETSIM® acima de 10/20 mg/dia e fenofibrato não foram estudadas. Deve-se ter cuidado ao prescrever ZETSIM® e fenofibrato, uma vez que o fenofibrato pode causar miopia quando administrado isoladamente. Em outro estudo de 12 semanas, no qual 411 pacientes receberam simvastatina 20 mg/dia e fenofibrato 160 mg/dia, a coadministração também foi bem tolerada. Se houver suspeita de colesterol em um paciente recebendo ZETSIM® e fenofibrato, estudos de vesicular biliar são indicados e deve ser considerado um tratamento hipolipemiante alternativo (veja REAÇÕES ADVERSAS e a bula de fenofibrato).

- **Outros fibratos:** a segurança e a eficácia de ZETSIM® administrado com fibratos, com exceção do fenofibrato, não foram estudadas. **Portanto, o uso concomitante de ZETSIM® com fibratos, com exceção do fenofibrato, deve ser evitado. O uso concomitante de genfibrozila é contraindicado** (veja CONTRAINDICAÇÕES).

- **Ácido Nicotínico** (Niacina) (≥ 1 g/dia): casos de miopia/rabdomiólise foram observados com a simvastatina coadministrada com doses modificadoras de lipídeos (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico. Em um estudo em andamento, duplo-cego, randômico de desfechos cardiovasculares conduzido na China, Reino Unido e Escandinávia, uma análise interina feita pelo comitê independente de monitoramento da segurança revelou que a incidência de miopia entre aproximadamente 4700 pacientes do Reino Unido/Escandinávia tratados com simvastatina 40 mg ou ezetimiba/simvastatina 10/40 mg coadministradas com ácido nicotínico/laropiprano 2 g/40 mg de liberação prolongada (ER) foi similar à incidência global relatada no banco de dados dos estudos clínicos para simvastatina 40 mg (0,08%). No entanto, em aproximadamente 3900 pacientes chineses do mesmo braço de tratamento, a incidência foi maior que a esperada (aproximadamente 0,9%). O risco de miopia não foi aumentado entre 8600 pacientes chineses, do Reino Unido ou escandinavos do braço controle (placebo mais simvastatina 40 mg ou ezetimiba/simvastatina 10/40 mg). Não houve nenhuma contribuição aparente da ezetimiba para a incidência aumentada de miopia. Como a incidência de miopia é maior em pacientes chineses do que em pacientes não chineses, deve-se ter cuidado ao tratar pacientes chineses com ZETSIM® (particularmente com doses iguais ou superiores a 10/40 mg) coadministrado com doses modificadoras de lipídeos (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico ou produtos que contenham ácido nicotínico. Como o risco de miopia está relacionado à dose, o uso da dose de 10/80 mg com doses modificadoras de lipídeos (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico ou de produtos contendo ácido nicotínico não é recomendado para pacientes chineses. Não se sabe se existe risco aumentado de miopia com a coadministração para outros pacientes asiáticos. (Veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

- **Anticoagulantes:** se ZETSIM® for adicionado à varfarina, outro anticoagulante cumarínico, ou à fluindiona, a *International Normalized Ratio* (INR) deve ser monitorada apropriadamente (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

As recomendações para prescrição de agentes de interação são resumidas na tabela abaixo (veja também POSOLOGIA E MODO DE USAR, CONTRAINDICAÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e FARMACOLOGIA CLÍNICA, Farmacocinética).

Tabela 8
Interações Medicamentosas Associadas a Aumento do Risco de Miopia/Rabdomiólise

Agentes de Interação	Recomendações para Prescrição
Inibidores potentes do CYP3A4, por exemplo:	Contraindicado com ZETSIM®
Itraconazol Cetoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Clarithromicina Telitromicina Inibidores da HIV protease Boceprevir Telaprevir Nefazodona Ciclosporina Danazol Genfibrozila	
Outros fibratos (exceto fenofibrato) Suco de <i>grapefruit</i> (toranja)	O uso com ZETSIM® deve ser evitado
Ácido fusídico	Não é recomendado com ZETSIM®
Amiodarona Verapamil Diltiazem	Não exceder uma dose diária de 10/20 mg/dia de ZETSIM®
Anlodipino	Não exceder uma dose diária de 10/40 mg/dia de ZETSIM®

Enzimas Hepáticas

Em estudos clínicos controlados da administração concomitante de ezetimiba e simvastatina, foram observados aumentos consecutivos das transaminases séricas ≥ 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 exame adicional antes da titulação, 3 meses após a titulação para a dose de 10/80 mg e periodicamente depois disso (por exemplo, semestralmente), durante o primeiro ano do tratamento. Deve ser dada atenção especial aos pacientes que apresentaram aumento dos níveis de transaminases; nesses pacientes, 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 3 vezes o limite superior da normalidade e forem persistentes, o medicamento deve ser descontinuado. Note que a ALT pode ser proveniente do músculo, portanto, a elevação da ALT concomitante com CK pode indicar miopia (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopia/Rabdomiólise).

Houve raros relatos pós-comercialização de insuficiência hepática fatal e não fatal em pacientes que tomam estatinas, incluindo simvastatina. Se ocorrer lesão hepática grave com sintomas clínicos e / ou hiperbilirrubinemia ou icterícia durante o tratamento com ZETSIM®, interrompa imediatamente o tratamento. Se uma etiologia alternativa não for identificada, não reinicie o tratamento com ZETSIM®.

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 contraindicações para o uso de ZETSIM®.

Insuficiência Hepática

Como não se conhecem os efeitos da exposição aumentada à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, ZETSIM® não é recomendado para esses pacientes (veja CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Características em Pacientes [Populações Especiais]).

Gravidez e Lactação: Categoria de risco X.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

A aterosclerose é um processo crônico e, geralmente, a descontinuação dos medicamentos hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pequeno impacto no risco a longo prazo associado à hipercolesterolemia primária.

ZETSIM® é contraindicado durante a gravidez (veja CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Desenvolvimento).

Sinvastatina

A segurança da simvastatina em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não foram conduzidos estudos clínicos controlados com simvastatina envolvendo mulheres grávidas. Foram raros os relatos de anomalias congênitas após exposição intrauterina a inibidores da HMG-CoA redutase. Entretanto, em uma análise de aproximadamente 200 gestações acompanhadas prospectivamente, em que houve exposição no primeiro trimestre à simvastatina 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 simvastatina ou outro inibidor da HMG-CoA redutase estreitamente relacionado seja diferente da observada na população geral, o tratamento da mãe com simvastatina 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 seja confirmado que a paciente não está grávida (veja CONTRAINDICAÇÕES).

Ezetimiba

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

Quando ezetimiba foi administrada com simvastatina, não foram observados efeitos teratogênicos em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratas prenhas. Em coelhos prenhas, a incidência de malformações esqueléticas observada foi baixa (veja CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Desenvolvimento).

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

O perfil de segurança e a eficácia de ZETSIM® em pacientes de 10 a 17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram avaliados em um estudo clínico controlado com adolescentes de ambos os sexos; as meninas participantes haviam menstruado pela primeira vez há pelo menos um ano. Os pacientes adolescentes tratados com ZETSIM® apresentaram perfil de eventos adversos semelhante ao dos pacientes adultos tratados com ZETSIM®. **Doses maiores que 10/40 mg/dia não foram estudadas nessa população.** Nesse estudo, não houve efeito detectável sobre o crescimento ou sobre a maturação sexual entre os adolescentes de ambos os性os ou qualquer efeito sobre a duração do ciclo menstrual entre as meninas. [Veja POSOLOGIA E MODO DE USAR; 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.

Uso em Idosos

Como a idade avançada (≥ 65 anos) é um fator predisponente para miopia, ZETSIM® deve ser prescrito com cautela a idosos. Em um estudo clínico com pacientes tratados com simvastatina 80 mg/dia, pacientes ≥ 65 anos de idade apresentaram um risco aumentado de miopia em comparação com pacientes < 65 anos de idade.

Dirigir e 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 ZETSIM® podem afetar a capacidade de alguns pacientes para dirigir ou operar máquinas. As respostas individuais a ZETSIM® podem variar. (Veja REAÇÕES ADVERSAS).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

ZETSIM®

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

ZETSIM® é bioequivalente à ezetimiba e à simvastatina administradas concomitantemente.

Medicamentos Contraindicados

O uso concomitante dos seguintes medicamentos é contraindicado:

Inibidores potentes do CYP3A4

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-acetyltransferase. A simvastatina é metabolizada pelo CYP3A4, mas não apresenta atividade inibitória do CYP3A4, portanto não se espera que afete as concentrações plasmáticas de outros fármacos metabolizados pelo CYP3A4. Os seguintes inibidores potentes do CYP3A4 aumentam o risco de miopia por reduzirem a eliminação da simvastatina, um dos componentes de ZETSIM®. O uso concomitante de medicamentos conhecidos por apresentarem um potente efeito inibitório sobre o CYP3A4 (p. ex., itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona) é contraindicado (veja CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopia/Rabdomiólise).

Genfibrozila, Ciclosporina ou Danazol (veja CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopia/Rabdomiólise).

Genfibrozila: em um estudo farmacocinético, a administração concomitante de genfibrozila aumentou as concentrações totais de ezetimiba em aproximadamente 1,7 vez. Esse aumento não é considerado clinicamente significativo. Não há dados clínicos disponíveis (veja CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopia/Rabdomiólise).

Ciclosporina: em um estudo de oito pacientes pós-transplante renal com depuração de creatinina > 50 mL/min com uma dose estável de ciclosporina, uma dose única de 10 mg de ezetimiba resultou em um aumento de 3,4 vezes (variação de 2,3 a 7,9 vezes) da AUC média para ezetimiba total em comparação com uma população de controle saudável de outro estudo (n=17). Em um estudo diferente, um paciente de transplante com insuficiência renal grave (depuração de creatinina de 13,2 mL/min/1,73 m²) que estava recebendo múltiplos medicamentos, incluindo ciclosporina, apresentou uma exposição 12 vezes maior à ezetimiba total em comparação com os controles concorrentes. Em um estudo cruzado de dois períodos conduzido em doze indivíduos saudáveis, a administração diária de 20 mg de ezetimiba por 8 dias com uma dose única de 100 mg de ciclosporina no dia 7 resultou em aumento médio de 15% na AUC da ciclosporina (intervalo de 10% de redução a 51% de aumento) em comparação com uma dose única de 100 mg de ciclosporina isoladamente (veja CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopia/Rabdomiólise).

Outras Interações Medicamentosas

Fenofibrato: em um estudo clínico, no qual ZETSIM® 10/20 mg/dia e fenofibrato 160 mg/dia foram coadministrados a 184 pacientes por até 12 semanas, não houve nenhum relato de miopia e nenhum paciente apresentou eventos relacionados à vesícula biliar (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopia/Rabdomiólise). Em um estudo farmacocinético, a administração concomitante de fenofibrato aumentou as concentrações totais de ezetimiba em aproximadamente 1,5 vez, um aumento não considerado clinicamente significativo. A segurança e eficácia de ezetimiba coadministrada com fenofibrato foram avaliadas em um estudo clínico (veja REAÇÕES ADVERSAS).

Outros Fibratos: a segurança e a eficácia de ZETSIM® administrado com fibratos, com exceção do fenofibrato, não foram estudadas. Os fibratos podem aumentar a excreção do colesterol na bile, levando à colelitíase.

A coadministração da ezetimiba com outros fibratos não foi estudada. Em um estudo pré-clínico em cães, a ezetimiba aumentou o colesterol na bile da vesícula biliar. Embora a relevância desse achado pré-clínico seja desconhecida para humanos, a coadministração de ZETSIM® com fibratos, com exceção do fenofibrato, não é recomendada até que o uso em pacientes seja estudado.

Ácido fusídico: o risco de miopia/rabdomiólise pode ser aumentado pela administração concomitante com ácido fusídico (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopia/Rabdomiólise).

Amiodarona: o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de amiodarona com ZETSIM® (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, 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 colesterol LDL causado pela adição de ZETSIM® à colestiramina pode ser diminuído por essa interação.

Bloqueadores dos Canais de Cálcio: o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de verapamilo, diltiazem ou anlodipino (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Inibidores Moderados do CYP3A4: pacientes que tomam outros medicamentos conhecidos por apresentarem efeito inibitório moderado sobre o CYP3A4 concomitantemente com ZETSIM®, particularmente doses maiores de ZETSIM®, podem apresentar maior risco de miopatia (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Inibidores da proteína transportadora OATP1B1: a simvastatina ácida é um substrato da proteína transportadora OATP1B1. A administração concomitante de medicamentos inibidores da proteína transportadora OATP1B1 pode levar ao aumento da concentração plasmática de simvastatina ácida e ao aumento do risco de miopatia. (Veja CONTRAINDIÇÕES; ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Ácido Nicotínico (Niacina): em um estudo que envolveu 15 adultos sadios, a administração concomitante de ZETSIM® (10/20 mg/dia durante 7 dias) causou aumento discreto nas AUCs médias de ácido nicotínico (22%) e do ácido nicotinúrico (19%) administrados como comprimidos de ácido nicotínico de liberação prolongada (1.000 mg durante 2 dias e 2.000 mg durante 5 dias após desjejum pobre em gorduras). No mesmo estudo, a administração concomitante de ácido nicotínico aumentou discretamente as AUCs médias da ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) e simvastatina ácida (35%). Esses aumentos não são considerados clinicamente significativos (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Colchicina: houve relatos de miopatia e rabdomiólise com a administração concomitante de colchicina e ZETSIM® em pacientes com insuficiência renal. Aconselha-se o monitoramento de pacientes que tomam esta combinação.

Outras Interações

O suco de *grapefruit* (toranja) contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e podem aumentar os níveis plasmáticos dos fármacos metabolizados por esse sistema enzimático. O efeito do consumo típico (um copo de 250 mL diariamente) é mínimo (aumento de 13% nos níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase, conforme medido pela área sob a curva de concentração-tempo) e sem importância clínica. No entanto, devido a quantidades maiores aumentarem significativamente os níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase, o suco de *grapefruit* (toranja) deve ser evitado durante o tratamento com ZETSIM® (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Anticoagulantes (derivados cumarínicos): em dois estudos clínicos, um que envolveu voluntários e outro, pacientes hipercolesterolêmicos, a simvastatina, 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 descontinuação de ZETSIM®. A terapia com a simvastatina 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 E PRECAUÇÕES). 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 sua biodisponibilidade. Essa diminuição da taxa de absorção não é considerada clinicamente significativa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura de até 30°C; variações comuns da temperatura, relacionadas ao clima, são toleradas. Mantenha a embalagem fechada.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

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: os comprimidos são brancos a quase brancos, em formato de cápsula, biconvexos e contêm as seguintes inscrições, dependendo das concentrações de ZETSIM®:

- ZETSIM® 10/10: 311 de um lado e liso do outro
- ZETSIM® 10/20: 312 de um lado e liso do outro
- ZETSIM® 10/40: 313 de um lado e liso do outro

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 iniciar uma dieta-padrão para redução de colesterol antes de receber ZETSIM® e deve mantê-la durante o tratamento com ZETSIM®. A posologia deve ser individualizada de acordo com o nível basal de colesterol LDL, 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 10/80 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 colesterol LDL. Os pacientes que necessitam de reduções maiores (acima de 55%) podem iniciar o tratamento com 10/40 mg/dia. Duas semanas ou mais após o início da terapia ou da titulação da dose de ZETSIM®, os níveis lipídicos podem ser dosados e a posologia pode ser ajustada, se necessário. A dose de 10/80 mg de ezetimiba/sinvastatina é recomendada apenas para pacientes de alto risco para complicações cardiovasculares que não conseguiram atingir suas metas de tratamento com doses menores e para os casos em que se espera que os benefícios superem os riscos potenciais (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Administração Concomitante com Fenofibrato

A posologia de ZETSIM® quando administrado concomitantemente com fenofibrato é de 10/10 mg/dia ou 10/20 mg/dia (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, 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. A dose de 10/80 mg é recomendada apenas para os casos em que se espera que os benefícios superem os riscos potenciais (veja acima, CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise). Para esses pacientes, ZETSIM® deve ser usado como adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, aférese de LDL) ou quando esses tratamentos não estiverem disponíveis.

Idosos: não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (veja CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Características em Pacientes [Populações Especiais]).

Uso em Pacientes Pediátricos (10 a 17 Anos de Idade)

A dose inicial usual recomendada é de 10/10 mg, à noite. A variação posológica recomendada é 10/10 até o máximo de 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 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Características em Pacientes [Populações Especiais]).

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 ≤ 30 mL/min) for considerado necessário, posologias superiores a 10/10 mg/dia devem ser implementadas com cautela (veja CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Características em Pacientes [Populações Especiais]).

Administração Concomitante com Outros Medicamentos

ZETSIM® deve ser administrado ≥2 horas antes ou ≥4 horas após a administração de um sequestrante de ácidos biliares. A dose de ZETSIM® não deve exceder 10/20 mg/dia para pacientes que estiverem tomando amiodarona, verapamil ou diltiazem concomitantemente (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Em pacientes tomando anlodipino e ZETSIM® concomitantemente, a dose de ZETSIM® não deve exceder 10/40 mg/dia (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). O perfil de segurança e a eficácia de ZETSIM® administrado com fibratos, exceto fenofibrato, não foram estudados. Portanto a combinação de ZETSIM® e fibratos, com exceção do fenofibrato, deve ser evitada (veja CONTRAINDICAÇÕES, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de ZETSIM® (ou da administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a ZETSIM®) foi avaliada em aproximadamente 12.000 pacientes em estudos clínicos. ZETSIM® foi geralmente bem tolerado.

As seguintes experiências adversas comuns ($\geq 1/100, < 1/10$) ou incomuns ($\geq 1/1000, < 1/100$) relacionadas ao medicamento foram relatadas por pacientes que tomaram ZETSIM® (n= 2.404) e apresentaram incidência maior que a do placebo (n= 1.340):

Investigações:

Comum: aumento de ALT e/ou AST; aumento de CK sanguínea.

Incomum: aumento de bilirrubina sanguínea; aumento de ácido úrico sanguíneo; aumento de gama-glutamiltransferase; aumento da INR (International Normalized Ratio); presença de proteína na urina; redução de peso.

Distúrbios do Sistema Nervoso: Incomum: tontura; cefaleia.

Distúrbios Gastrintestinais: Incomum: dor abdominal; desconforto abdominal; dor abdominal superior; dispesia; flatulência; náusea; vômitos.

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo: Incomum: prurido; erupção cutânea.

Distúrbios Músculo-Esqueléticos e do Tecido Conjuntivo: Incomum: artralgia; espasmos musculares; fraqueza muscular; desconforto músculo-esquelético; dor de pescoço; dor nas extremidades.

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Aplicação: Incomum: astenia; fadiga; mal-estar; edema periférico.

Distúrbios Psiquiátricos: Incomum: distúrbio de sono.

Os seguintes eventos adversos comuns ($\geq 1/100, < 1/10$) ou incomuns ($\geq 1/1000, < 1/100$) relacionados ao medicamento foram relatados em pacientes recebendo ZETSIM® (n= 9.595) e em uma incidência maior que a de estatinas administradas isoladamente (n= 8.883):

Investigações:

Comum: aumento de ALT e/ou AST.

Incomum: aumento de bilirrubina sanguínea; aumento de CK sanguínea; aumento de gama-glutamiltransferase.

Distúrbios do Sistema Nervoso: Incomum: cefaleia; parestesia.

Distúrbios Gastrintestinais: Incomum: distensão abdominal; diarreia; boca seca; dispesia; flatulência; doença de refluxo gastroesofágico; vômitos.

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo: Incomum: prurido; erupção cutânea; urticária.

Distúrbios Músculo-Esqueléticos e do Tecido Conjuntivo:

Comum: mialgia.

Incomum: artralgia; lombalgia; espasmos musculares; fraqueza muscular; dor músculo-esquelética; dor nas extremidades.

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Aplicação: Incomum: astenia; dor torácica; fadiga; edema periférico.

Distúrbios Psiquiátricos: Incomum: insônia.

ZETSIM® administrado concomitantemente com Fenofibrato

Em um estudo clínico controlado, o perfil de 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 de idade) 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 de Idade)].

Experiência Pós-Comercialização:

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas no uso pós-comercialização com ZETSIM® ou durante os estudos clínicos ou uso pós-comercialização de um dos componentes individuais. Os eventos adversos relatados com ZETSIM® são consistentes com aqueles previamente relatados com ezetimibe e/ou simvastatina.

Investigações: teste anormal de função hepática.

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático: trombocitopenia; anemia.

Distúrbios do Sistema Nervoso: neuropatia periférica.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino: tosse; doença pulmonar intersticial.

Distúrbios Gastrintestinais: constipação; pancreatite; gastrite.

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo: alopecia; reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, anafilaxia, angioedema; eritema multiforme.

Distúrbios Músculo-Esqueléticos e do Tecido Conjuntivo: cãibras musculares; miopatia/rabdomiólise (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Houve relatos muito raros de miopatia necrotizante imunomediada (MNIM), uma miopatia autoimune, associada ao uso de estatinas. A MNIM é caracterizada por: fraqueza muscular proximal e creatina quinase sérica elevada, que persistem mesmo com a descontinuação do tratamento com estatina; biópsia muscular mostrando miopatia necrotizante sem inflamação significativa; melhoria com agentes imunossupressores (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Distúrbios Metabólicos e Nutricionais: diminuição do apetite.

Distúrbios Vasculares: fogacho; hipertensão.

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Aplicação: dor.

Distúrbios Hepatobiliares: hepatite/icterícia; insuficiência hepática fatal e não fatal; colelitase; colecistite.

Distúrbios do Sistema Reprodutivo e da Mama: disfunção erétil.

Distúrbios Psiquiátricos: depressão.

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, fotosensibilidade, febre, rubor facial e do pescoço (*flushing*), dispneia e mal-estar.

Houve raros relatos pós-comercialização de disfunção cognitiva (por exemplo, perda de memória, esquecimento, amnésia, comprometimento da memória, confusão) associados com o uso de estatinas. Estes problemas cognitivos têm sido relatados para todas as estatinas. Os relatos geralmente não são graves e são reversíveis com a descontinuação da estatina, com tempos variáveis para o início dos sintomas (de 1 dia a anos) e resolução dos sintomas (mediana de 3 semanas).

Coadministração de Ezetimibe com Fenofibrato

Em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, 625 pacientes com hiperlipidemia mista, receberam a administração concomitante de ezetimibe e fenofibrato durante até 12 semanas e 576, durante até 1 ano. Esse estudo não foi delineado para comparar grupos de tratamento em relação à eventos infreqüentes. 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) para a monoterapia com fenofibrato e 2,7% (1,2; 5,4) para ezetimibe e fenofibrato administrados concomitantemente, ajustadas pelo tempo de exposição ao tratamento. As taxas de incidência correspondentes para colecistectomia foram 0,6% (0,0, 3,1) para a monoterapia com fenofibrato e 1,7% (0,6, 4,0) para ezetimibe e fenofibrato administrados concomitantemente (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Não foram observadas elevações da CPK > 10 x LSN, em nenhum grupo de tratamento nesse estudo.

Achados de exames laboratoriais

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

Foram observadas elevações clinicamente importantes de CK (≥ 10 x LSN) em 0,2% dos pacientes que receberam ZETSIM®.

Aumento dos níveis de HbA1c e glicemia de jejum têm sido relatados com estatinas, incluindo simvastatina.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

ZETSIM®

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 ezetimibe (1.000 mg/kg) e simvastatina

(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 DL₅₀ oral estimada para as duas espécies foi ezetimiba ≥1.000 mg/kg/sinvastatina ≥1.000 mg/kg.

Ezetimiba

Em estudos clínicos, 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 durante até 56 dias e de 40 mg/dia a 27 pacientes com sitosterolemia homozigótica por 26 semanas foi geralmente bem tolerada.

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

Sinvastatina

Foram relatados poucos casos de superdosagem; a dose máxima usada foi de 3,6 g. Todos os pacientes recuperaram-se sem sequelas.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0193

Farm. Resp.: Cristina Matushima - CRF-SP nº 35.496

Registrado e importado por:

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua João Alfredo, 353 – São Paulo/SP
CNPJ 03.560.974/0001-18 – Indústria Brasileira

Central de Relacionamento
0800-0122232

Fabricado por:

MSD International GmbH (Singapore Branch)
21 Tuas South Avenue 6
637766 Cingapura

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 1.161 - Sousas, Campinas/SP

Venda sob prescrição médica

ZETSIM_BU 07_072014_VPS



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- APRESENTAÇÕES - DIZERES LEGAIS	VPS	- 10/10 mg x 28 comprimidos - 10/20 mg x 14 comprimidos - 10/20 mg x 28 comprimidos - 10/40 mg x 28 comprimidos
11/09/2014	0755266/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	-6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS -DIZERES LEGAIS	VPS	- 10/10 mg x 28 comprimidos - 10/20 mg x 14 comprimidos - 10/20 mg x 28 comprimidos - 10/40 mg x 14 comprimidos - 10/40 mg x 28 comprimidos
30/06/2014	0512094/14-2	Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	-IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO -APRESENTAÇÕES -COMPOSIÇÃO -3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS -4.CONTRAINDIKAÇÕES -5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS -7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	- 10/10 mg COM x 28 - 10/20 mg COM x 14 - 10/20 mg COM x 28 - 10/40 mg COM x 14 - 10/40 mg COM x 28