

**ZETIA<sup>®</sup>**  
**(ezetimiba)**

ORGANON FARMACÊUTICA LTDA.

Comprimidos

10 mg



## 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 <sup>a</sup>	colesterol HDL
Estudo 1	Placebo	205	+1	+1	-1	+1	-1	-1
	ZETIA <sup>®</sup>	622	-12	-18	-15	-16	-7	+1
Estudo 2	Placebo	226	+1	+1	-1	+2	+2	-2
	ZETIA <sup>®</sup>	666	-12	-18	-16	-16	-9	+1
Dados combinados (Estudos 1 e 2)	Placebo	431	0	+1	-2	+1	0	-2
	ZETIA <sup>®</sup>	1.288	-13	-18	-16	-16	-8	+1

<sup>a</sup> Alteração % mediana em relação ao período basal

#### Coadministração com uma estatina

**ZETIA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> Administrado com estatinas**

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

Em uma análise combinada de ZETIA<sup>®</sup> + todas as doses de estatina, ZETIA<sup>®</sup> 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 <sup>a</sup>	colesterol HDL
ZETIA <sup>®</sup> + atorvastatina	-41	-45	-52	-33	+7
atorvastatina isoladamente	-32	-36	-41	-24	+4
ZETIA <sup>®</sup> + sinvastatina	-37	-41	-47	-29	+9

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

<sup>a</sup> Alteração % 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<sup>a</sup>**

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

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

<sup>b</sup> Alteração % mediana em relação ao período basal

<sup>c</sup> 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<sup>a</sup> em relação ao período basal, sem tratamento<sup>b</sup> na 12ª semana)**

Tratamento (Dose Diária)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	TG <sup>a</sup>	HDL-C	Col. não-HDL
Placebo	63	0	0	-1	-9	+3	0
ZETIA®	18 5	-12	-13	-11	-11	+4	-15
Fenofibrato 160 mg	18 8	-11	-6	-15	-43	+19	-16
ZETIA® + Fenofibrato 160 mg	18 3	-22	-20	-26	-44	+19	-30

<sup>a</sup> Para os triglicérides, alteração % mediana a partir do período basal.

<sup>b</sup> 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<sup>a</sup> em relação ao período basal<sup>b</sup> sem tratamento)**

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

<sup>a</sup> Para triglicérides, média geométrica % em relação ao período basal

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

Na Semana 6, ZETIA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> coadministrado com sinvastatina em pacientes adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (alteração % média<sup>a</sup> em relação ao período basal<sup>b</sup> sem tratamento)**

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

<sup>a</sup> Para triglicérides, alteração % mediana em relação ao período basal

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

A segurança e a eficácia de ZETIA<sup>®</sup> coadministrado com doses de sinvastatina acima de 40 mg/dia não foram estudadas em crianças. ZETIA<sup>®</sup> não foi estudo em pacientes menores do que 6 anos de idade. A eficácia a longo prazo da terapia com ZETIA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 10 mg administrado com atorvastatina ou sinvastatina (40 mg) ou ZETIA<sup>®</sup> 10 mg administrado com atorvastatina ou sinvastatina (80 mg). Os resultados são apresentados na tabela 8. A coadministração de ZETIA<sup>®</sup> 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®**

<b>Tratamento (Dose Diária)</b>	<b>N</b>	<b>colesterol LDL</b>
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 m<sup>2</sup>. 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.

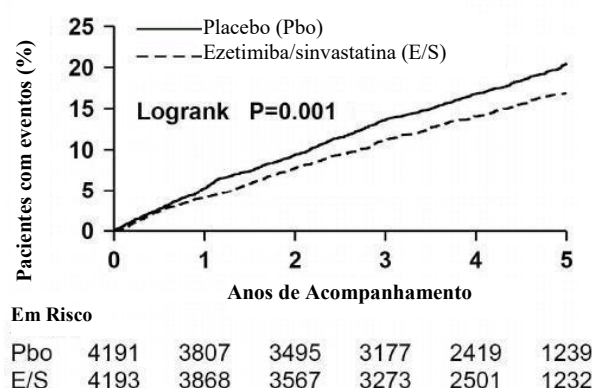
A comparação primária especificada pelo protocolo SHARP foi uma análise de intenção de tratamento dos "eventos vasculares maiores" (definidos como IM não-fatal ou morte cardíaca, derrame, ou qualquer procedimento de revascularização) apenas nos pacientes inicialmente distribuídos de modo randômico para 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 tercis dos valores basais de colesterol LDL.

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

### 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<sup>a</sup>**

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 <sup>b</sup>	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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 [<sup>14</sup>C]-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<sub>máx</sub>) 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 [<sup>14</sup>C]-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 ( $\geq 3$  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 ( $\geq 3$  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 um 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 de risco de gravidez C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: o uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou 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 m<sup>2</sup>), 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**”).

**Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

## 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 m<sup>2</sup>) 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

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 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  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 m<sup>2</sup>, 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.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **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**

---

Registro 1.0029.0214

Produzido por:

MSD International GmbH (Singapore Branch)  
Cingapura, Cingapura

Importado e Registrado por:

Organon Farmacêutica Ltda.  
Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP  
CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Brasil

Venda sob prescrição

**Central de Atendimento:** 0800 00 00 149 / [contate@organon.com](mailto:contate@organon.com)

Copyright 2026 Grupo de empresas Organon. Todos os direitos reservados.

ZETIA\_BU 22\_062023\_VPS

### 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	Dizeres legais	VPS	10 mg X 10 10 mg X 30 10 mg X 60
16/12/2025	1606008/25-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	-5. Advertências e precauções  Dizeres legais	VPS	10 mg X 10 10 mg X 30 10 mg X 60
13/06/2025	0799203/25-4	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	-5. Advertências e precauções  -7. Cuidados de armazenamento do medicamento  -8. Posologia e modo de usar  - Dizeres legais	VPS	10 mg X 10 10 mg X 30 10 mg X 60
21/07/2023	0759494/23-1	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	10/01/2022	- Dizeres Legais	VPS	10 mg X 10 10 mg X 30 10 mg X 60

					Registro (Cisão de Empresa)				
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