

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ZETSIM®
ezetimiba/sinvastatina

APRESENTAÇÕES

ZETSIM® comprimidos de:

- 10 mg de ezetimiba e 10 mg de sinvastatina em embalagens com 30 comprimidos.
- 10 mg de ezetimiba e 20 mg de sinvastatina em embalagens com 14 e 30 comprimidos.
- 10 mg de ezetimiba e 40 mg de sinvastatina em embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

ZETSIM® 10/10 comprimido:

ezetimiba.....10 mg
sinvastatina.....10 mg

ZETSIM® 10/20 comprimido:

ezetimiba.....10 mg
sinvastatina.....20 mg

ZETSIM® 10/40 comprimido:

ezetimiba.....10 mg
sinvastatina.....40 mg

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Prevenção de doenças cardiovasculares

ZETSIM® é indicado para redução do risco de eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, hospitalização por angina instável ou necessidade de revascularização) em pacientes com doença cardíaca coronária (DCC).

Prevenção de eventos cardiovasculares maiores na doença renal crônica (DRC)

ZETSIM® é indicado para redução do risco de eventos vasculares maiores (infarto do miocárdio não fatal ou morte cardiovascular, acidente vascular cerebral ou qualquer procedimento de revascularização) em pacientes com doença renal crônica.

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.

ZETSIM[®]

Prevenção de doenças cardiovasculares

O IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) foi um estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e com controle ativo com 18.144 pacientes que foram incluídos para participação no estudo dentro de 10 dias a partir da internação por síndrome coronariana aguda (SCA; tanto infarto agudo do miocárdio [IM] como angina instável [AI]). Os pacientes tinham colesterol LDL ≤ 125 mg/dL ($\leq 3,2$ mmol/L) no momento do diagnóstico de SCA se não estivessem recebendo terapia redutora de lípidos ou ≤ 100 mg/dL ($\leq 2,6$ mmol/L) se estivessem recebendo terapia redutora de lípidos. Todos os pacientes foram distribuídos de modo randômico em uma proporção de 1:1 para receber tanto ZETSIM[®] 10/40 mg (n = 9.067) como sinvastatina 40 mg (n = 9.077) e acompanhados por um período de tempo mediano de 6 anos.

Os pacientes tinham uma média etária de 63,6 anos; 76% eram homens, 84% eram caucasianos e 27% diabéticos. O valor médio de colesterol LDL no momento do evento para a qualificação no estudo foi de 80 mg/dL (2,1 mmol/L) para aqueles em terapia de redução de lípidos (n = 6.390) e 101 mg/dL (2,6 mmol/L) para aqueles sem uso prévio de terapia para redução de lípidos (n = 11.594). Antes da internação devido ao evento de SCA qualificador (à inclusão no estudo), 34% dos pacientes estavam em terapia com estatina. Em um ano, a média de colesterol LDL em pacientes que continuaram em terapia foi de 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) para o grupo ZETSIM[®] e 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) para o grupo sinvastatina em monoterapia. Os valores de lípidos foram geralmente alcançados pelos pacientes que se mantiveram em terapia.

O desfecho primário foi um composto constituído de morte cardiovascular, eventos coronários maiores (MACE; definidos como infarto do miocárdio não fatal, angina instável documentada que requer hospitalização ou qualquer procedimento de revascularização coronária que tenha ocorrido no mínimo 30 dias após tratamento randomizado alocado) e derrame não fatal. O estudo demonstrou que o tratamento com ZETSIM[®], comparado ao com sinvastatina isolada, promoveu um benefício incremental na redução do desfecho primário composto de morte cardiovascular, MACE e derrame não fatal (redução de risco relativo de 6,4%, $p = 0,016$). O desfecho primário ocorreu em 2.572 de 9.067 pacientes (taxa de Kaplan-Meier [KM] de 7 anos de 32,72%) no grupo ZETSIM[®] e 2.742 de 9.077 pacientes (taxa de KM de 7 anos de 34,67%) no grupo sinvastatina isolada (veja Figura 1 e Tabela 1).

O efeito do tratamento com ZETSIM[®] foi geralmente consistente com os resultados gerais entre diversos subgrupos, dentre os quais os por sexo, idade, raça, histórico médico de *diabetes mellitus*, nível basal de lípidos, terapia anterior com estatina, derrame anterior e hipertensão (veja Figura 2).

Figura 1: Efeito de ZETSIM[®] no Desfecho Primário Composto de Morte Cardiovascular, Evento Coronário Maior e Derrame Não Fatal

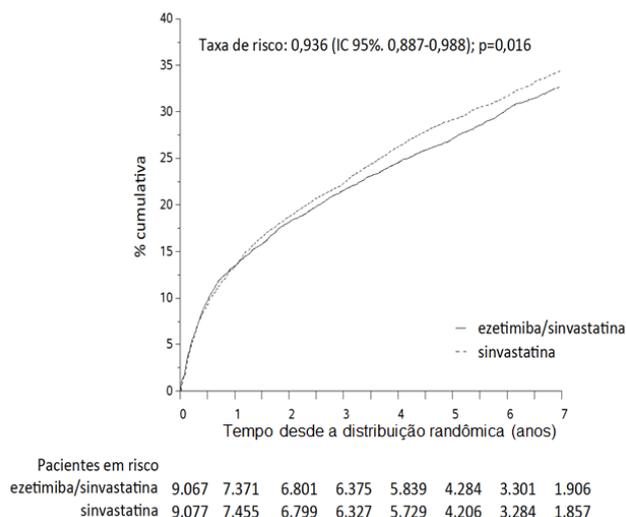


Figura 2: Análise de Subgrupos para o Desfecho Primário Composto de Morte Cardiovascular, Evento Coronário Maior e Derrame Não Fatal

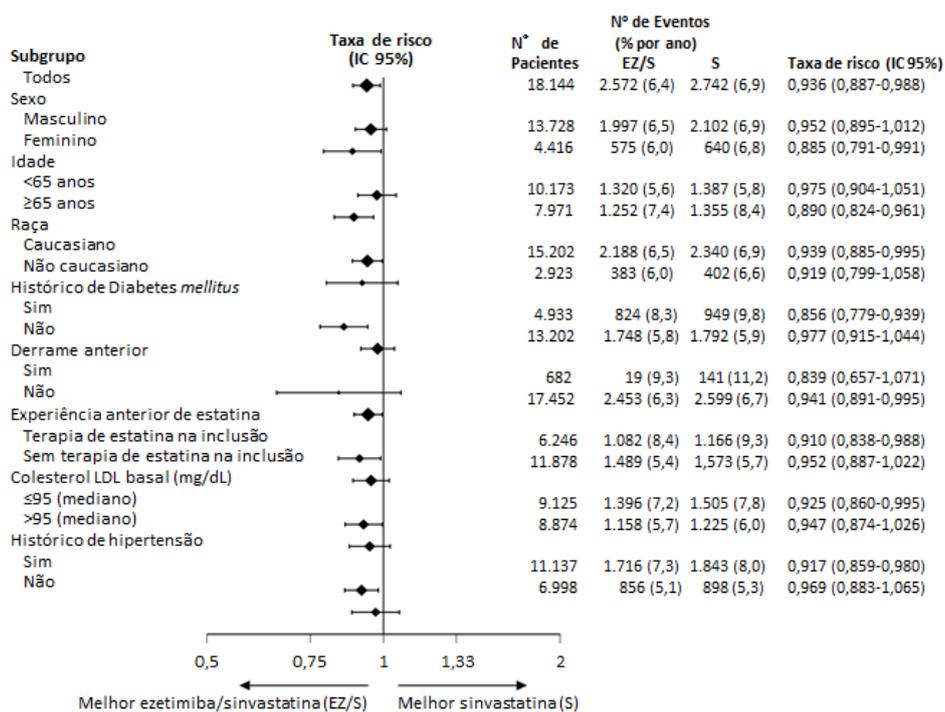


Tabela 1:
Eventos Vasculares Maiores por Grupo de Tratamento em Todos os Pacientes no IMPROVE-IT

Resultado	ZETSIM® 10/40 mg* (N = 9.067)		Sinvastatina 40 mg† (N = 9.077)		Taxa (IC 95%)	Valor de p
	n	K-M%‡	n	K-M%‡		
Desfecho Primário de Eficácia Composto (Morte cardiovascular, eventos coronários maiores e derrame não fatal)	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936 (0,887-0,988)	0,016
Desfechos Secundários de Eficácia Compostos						
Morte por DCC, IM não fatal, revascularização coronária urgente após 30 dias	1.322	17,52%	1.448	18,88%	0,912 (0,847-0,983)	0,016
MACE, derrame não fatal, morte (por todas as causas)	3.089	38,65%	3.246	40,25%	0,948 (0,903-0,996)	0,035
Morte cardiovascular, IM não fatal, angina instável que requer hospitalização, qualquer revascularização, derrame não fatal	2.716	34,49%	2.869	36,20%	0,945 (0,897-0,996)	0,035
Componentes do Desfecho Primário Composto e do Desfecho Selecionado de Eficácia (ocorrências iniciais do evento específico em qualquer período)						
Morte cardiovascular	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887-1,127)	0,997
Evento coronário maior:						
IM não fatal	945	12,77%	1.083	14,41%	0,871 (0,798-0,950)	0,002
Angina instável que requer hospitalização	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846-1,326)	0,618
Revascularização coronária após 30 dias	1.690	21,84%	1.793	23,36%	0,947 (0,886-1,012)	0,107
Derrame não fatal	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678-0,949)	0,010
Todos os IM (fatais e não fatais)	977	13,13%	1.118	14,82%	0,872 (0,800-0,950)	0,002
Todos os derrames (fatais e não fatais):	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734-1,001)	0,052
Derrame não hemorrágico§	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670-0,939)	0,007
Derrame hemorrágico	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930-2,040)	0,110
Morte por qualquer causa	1.215	15,36%	1.231	15,28%	0,989 (0,914-1,070)	0,782

* 6% aumentaram a doses para ezetimiba/sinvastatina 10/80 mg.

† 27% aumentaram a dose para sinvastatina 80 mg.

‡ Kaplan-Meier estimado em 7 anos.

§ inclui derrame isquêmico ou derrame de tipo indeterminado.

Prevenção de eventos vasculares maiores na doença renal crônica (DRC)

O Estudo de Proteção Cardíaca e Renal (Study of Heart and Renal Protection – SHARP) foi um estudo multinacional, randômico, controlado com placebo, duplo-cego conduzido em 9.438 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 ZETSIM® 10/20, placebo ou sinvastatina 20 mg/dia. O braço de 1 ano com sinvastatina foi incluído para possibilitar a comparação de ZETSIM® com a sinvastatina isoladamente quanto à segurança e aos lipídios. Com 1 ano, o braço com sinvastatina isoladamente foi novamente distribuído de modo randômico em uma proporção de 1:1 para ZETSIM® 10/20 ou placebo. No total, 4.650 pacientes foram alocados para ZETSIM® 10/20 e 4.620 para placebo, e foram acompanhados por um período de tempo mediano de 4,9 anos. Os pacientes tinham idade média de 62 anos, e 63% eram homens, 72% caucasianos, 23% diabéticos e, para aqueles que não estavam em diálise, a taxa de filtração glomerular média estimada (eGFR) foi de 26,5 mL/min/1,73 m². Não houve nenhum critério de entrada para lipídios. O nível médio de colesterol LDL no período basal foi de 108 mg/dL. Até a medição de 1 ano, o colesterol LDL foi reduzido em 26% em relação ao placebo pela sinvastatina 20 mg isoladamente e em 38% pelo ZETSIM® 10/20. No meio do estudo (2,5 anos), a redução média de colesterol LDL para ZETSIM® em relação ao placebo foi de 32%. Todas as medições lipídicas incluíram pacientes que não estavam mais tomando o medicamento do estudo.

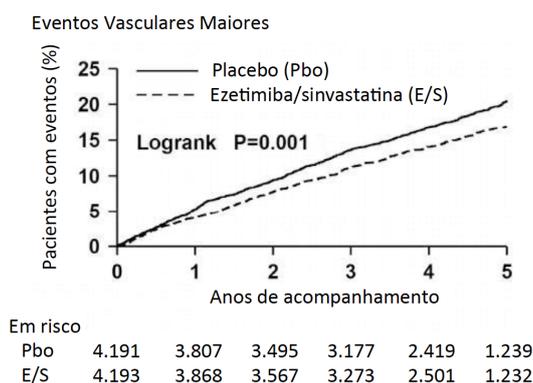
A comparação primária especificada pelo protocolo SHARP foi uma análise de intenção de tratamento dos "eventos vasculares maiores" (definidos como IM não fatal ou morte cardíaca, derrame, ou qualquer procedimento de revascularização) apenas nos

pacientes inicialmente distribuídos de modo randômico para os grupos de ZETSIM® (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 ZETSIM® (n = 4.650) ou placebo (n = 4.620), bem como os componentes deste composto.

A análise do desfecho primário mostrou que ZETSIM® reduziu significativamente o risco de eventos vasculares maiores (749 pacientes com eventos no grupo placebo *versus* 639 no grupo ZETSIM®) com uma redução do risco relativo de 16% ($p = 0,001$) (veja Figura 3).

A redução do risco para o composto de eventos vasculares maiores foi direcionalmente consistente (isto é, ZETSIM® foi numericamente superior ao placebo) com aquela 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 preexistente, pressão arterial, ou tercís de valores basais de colesterol LDL.

Figura 3: Efeito de ezetimiba combinada com sinvastatina sobre o desfecho primário de risco de eventos vasculares maiores



Os componentes individuais de eventos vasculares maiores em todos os pacientes distribuídos de modo randômico são apresentados na Tabela 2. ZETSIM® reduziu significativamente o risco de derrame e de qualquer revascularização, com diferenças numéricas não significativas a favor de ZETSIM® para IM não fatal e morte cardíaca.

Tabela 2:
Eventos vasculares maiores por grupo de tratamento em todos os pacientes distribuídos de modo randômico no SHARP^a

Desfecho	ZETSIM® 10/20 (N = 4.650)	Placebo (N = 4.620)	Taxa de Risco (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
Eventos Vasculares Maiores	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
IM Não Fatal	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Morte Cardíaca	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Qualquer Derrame	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Derrame Não Hemorrágico	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Derrame Hemorrágico	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Qualquer Revascularização	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Eventos Ateroscleróticos Maiores ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

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

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

Hipercolesterolemia primária

ZETSIM®

Cinco estudos multicêntricos, duplo-cegos conduzidos com ZETSIM® em pacientes com hipercolesterolemia primária são relatados: dois foram comparações com sinvastatina, 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), sinvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg) ou administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a ZETSIM® 10/10, 10/20, 10/40 e 10/80.

Quando os pacientes que receberam ZETSIM® foram comparados aos que receberam todas as doses de sinvastatina, ZETSIM® reduziu significativamente o colesterol total, o 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 sinvastatina. Uma análise adicional mostrou que ZETSIM® aumentou significativamente o colesterol HDL em comparação com o placebo (veja tabela 3).

Tabela 3
Resposta a ZETSIM® em pacientes com hipercolesterolemia primária
(Alteração percentual 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®) ^c	353	-38	-53	-42	+8	-28	-49
Dados agrupados (Todas as doses de sinvastatina) ^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
Sinvastatina por dose							
10 mg	81	-21	-31	-23	+5	-4	-27
20 mg	90	-24	-35	-25	+6	-14	-31
40 mg	91	-29	-42	-33	+8	-19	-37
80 mg	87	-32	-46	-35	+11	-26	-41

^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 sinvastatina e aumentaram significativamente o colesterol HDL em comparação com o placebo.

ZETSIM® (10/80) não está mais disponível comercialmente.

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 lípides 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 \geq 130 mg/dL foram distribuídos de modo randômico em quatro grupos de tratamento: administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a ZETSIM® (10/10, 10/20 e 10/40) ou 20 mg de sinvastatina. A dose de sinvastatina dos pacientes que não atingiram colesterol LDL < 100 mg/dL foi titulada em intervalos de 6 semanas para a dose máxima de 80 mg. Na 5ª 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 sinvastatina. Além disso, na 5ª 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 sinvastatina (veja tabela 4). Os resultados na 5ª 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 (23ª semana).

Tabela 4

**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 5).

ZETSIM® (10/80) não está mais disponível comercialmente.

Tabela 5

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 sinvastatina em mg.

ZETSIM® (10/80) não está mais disponível comercialmente.

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 ezetimiba e sinvastatina 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 6).

Tabela 6

**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
6ª 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
12ª 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
18ª semana							
Atorvastatina 40 mg	237	-37	-49	-42	+8	-31	-47
ZETSIM® 10/40 ^e	482	-40 ^f	-56 ^f	-45 ^f	+11 ^f	-32	-52 ^f
24ª semana							
Atorvastatina 80 mg	228	-40	-53	-45	+6	-35	-50
ZETSIM® 10/80 ^e	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 6ª, 12ª, 18ª e 24ª semana.

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

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

^f $p \leq 0,05$ para a diferença com atorvastatina na semana especificada.

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

ZETSIM® (10/80) não está mais disponível comercialmente.

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 7).

Tabela 7

Resposta a ZETSIM® e a rosuvastatina 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 [®])	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 percentual mediana em relação ao período basal

^b Período basal – sem hipolipemiante

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

^d p < 0,05 vs. rosuvastatina 10 mg

^e p < 0,05 vs. rosuvastatina 20 mg

^f p < 0,05 vs. rosuvastatina 40 mg

ZETSIM[®] (10/80) não está mais disponível comercialmente.

Em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, com 8 semanas de duração, 240 pacientes com hipercolesterolemia que já usavam sinvastatina em monoterapia e que não haviam atingido as metas de 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 sinvastatina já em andamento. Entre aqueles que usavam sinvastatina 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 sinvastatina 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 sinvastatina também foram significativamente diferentes (27% ou 3%, respectivamente). Além disso, a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina diminuiu significativamente o colesterol total, a apo B e os TG em comparação à administração concomitante de placebo e sinvastatina.

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 sinvastatina durante 6 semanas, no mínimo, com colesterol LDL médio de 93 mg/dl, foram distribuídos de modo randômico para receber 40 mg de sinvastatina ou os princípios ativos equivalentes a ZETSIM[®] 10/20 administrados concomitantemente.

ZETSIM[®] 10/20 foi significativamente mais eficaz do que a duplicação da dose de sinvastatina para 40 mg na redução adicional do 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 sinvastatina. 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 8).

Tabela 8

Resposta a ZETSIM® e fenofibrato iniciados concomitantemente em pacientes com hiperlipidemia mista (alteração percentual 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 percentual 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 sinvastatina equivalentes a ZETSIM® ou sinvastatina 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 sinvastatina (10 mg, 20 mg ou 40 mg) durante 6 semanas, ZETSIM® 10/40 ou sinvastatina 40 mg nas 27 semanas seguintes e ZETSIM® 10/10, 10/20, ou 10/40 em esquema aberto, durante 20 semanas, subsequentemente.

Na 6ª semana, ZETSIM® (todas as doses) reduziu os níveis de colesterol total, colesterol LDL, apo B e colesterol não HDL significativamente mais que a sinvastatina (todas as doses). Os resultados para TG e colesterol HDL foram semelhantes nos dois grupos de tratamento (veja tabela 9). Na 33ª semana, ZETSIM® reduziu os níveis de colesterol total, colesterol LDL, apo B, TG e colesterol não HDL significativamente mais que a sinvastatina. Os aumentos de colesterol HDL foram semelhantes nos dois grupos de tratamento. Além disso, na 33ª semana, significativamente mais pacientes que receberam ZETSIM® 10/40 (63%) atingiram a meta ideal da *American Academy of Pediatrics* (AAP) para colesterol LDL (<110 mg/dL) em comparação com os que receberam sinvastatina 40 mg (27%). Na 53ª semana, as alterações percentuais médias em relação ao período basal para todas as doses de ZETSIM® foram: -39% (colesterol total), -49% (colesterol LDL), -23% (apo B), +3% (colesterol HDL), -17% (TG) e -46% (colesterol não HDL).

Tabela 9

Resposta a ZETSIM® em pacientes adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (alteração percentual 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 sinvastatina	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
33ª 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 percentual mediana em relação ao período basal

^b Período basal – sem hipolipemiante

ZETSIM® (10/80) não está mais disponível comercialmente.

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 sinvastatina. Em dois estudos clínicos de grande porte, controlados com placebo, o 4S - Estudo Escandinavo de Sobrevida com a Sinvastatina (N= 4.444 pacientes) e o HPS - Estudo de Proteção do Coração (N= 20.536 pacientes), os efeitos do tratamento com a sinvastatina 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 sinvastatina 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 sinvastatina, não foi estabelecido.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo)

Foi conduzido um estudo duplo-cego, randômico, com duração de 12 semanas, envolvendo pacientes com diagnóstico clínico e/ou genotípico de HFHo. Foram analisados os dados de um subgrupo de pacientes (n= 14) que recebeu 40 mg de sinvastatina no período basal. O aumento da dose da sinvastatina de 40 mg para 80 mg (n= 5) reduziu o colesterol LDL em 13% em relação ao período basal com 40 mg de sinvastatina. A administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a ZETSIM® (10/40 e 10/80 agrupados, n= 9) reduziu o colesterol LDL em 23% em relação ao período basal com 40 mg de sinvastatina. Entre os pacientes que receberam a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a ZETSIM® (10/80, n= 5), houve redução de 29% do colesterol LDL em relação ao período basal com 40 mg de sinvastatina.

ZETSIM® (10/80) não está mais disponível comercialmente.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ZETSIM® é um hipolipemiante que inibe seletivamente a absorção intestinal de colesterol e de fitosteróis 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 sinvastatina, dois compostos com mecanismos de ação complementares sobre os lipídeos. 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 fibrílico 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 fitosteróis. 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 hipercolesterolêmicos, 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 sinvastatina, 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 sinvastatina 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 sinvastatina 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 sinvastatina. Além disso, a sinvastatina 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 ($C_{\text{máx}}$) médias ocorrem em 1 a 2 horas; já para a ezetimiba, essas concentrações são atingidas em 4 a 12 horas. A biodisponibilidade absoluta da ezetimiba não pode ser determinada, uma vez que o composto é praticamente insolúvel em meios aquosos apropriados para injeção.

A administração concomitante de alimentos (com altos teores de 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 sinvastatina foi menor do que 5% da dose, o que é compatível com a ampla extração hepática de primeira passagem. Os principais metabólitos da sinvastatina presentes no plasma humano são o beta-hidroxiácido e quatro metabólitos ativos adicionais.

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

Distribuição

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

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

A farmacocinética de doses únicas e múltiplas de sinvastatina 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 êntero-hepática significativa. A meia-vida da ezetimiba e do glicuronídeo de ezetimiba é de aproximadamente 22 horas.

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

A sinvastatina é bem absorvida em humanos e passa por ampla extração hepática de primeira passagem. A extração no fígado depende do fluxo 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 [^{14}C]-ezetimiba a seres humanos, a ezetimiba total respondeu por cerca de 93% da radioatividade plasmática total. Aproximadamente 78% e 11% da carga radioativa administrada foram recuperados nas fezes e na urina, respectivamente, ao longo de um período de coleta de 10 dias. Após 48 horas, os níveis plasmáticos de radioatividade eram indetectáveis.

Sinvastatina: após uma dose oral de sinvastatina radioativa em humanos, 13% da radioatividade foi excretada na urina e 60% nas fezes em 96 horas. A quantidade recuperada nas fezes representa os equivalentes do fármaco absorvido excretados na bile, assim como o fármaco não absorvido. Após uma injeção intravenosa do metabólito beta-hidroxiácido, apenas 0,3% da dose IV, em média, foi excretada na urina como 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 o item 5. 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 $\square 30$ 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 sinvastatina, embora com incidência muito baixa. Embora não exista correlação evidente entre a magnitude da redução dos lípides séricos e o desenvolvimento de catarata, a relação entre níveis séricos elevados de sinvastatina 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 sinvastatina 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 sinvastatina, 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 sinvastatina.

Em dois estudos de segurança em cães com sinvastatina, 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 sinvastatina 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.

Sinvastatina

Nos estudos iniciais de carcinogenicidade com sinvastatina 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 sinvastatina 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 refletem o aumento mediado pela sinvastatina 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 sinvastatina.

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 anorretal de rato, camundongo e cão) não são afetadas.

Os resultados de um outro estudo de carcinogenicidade, de 73 semanas, em camundongos que receberam sinvastatina 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 sinvastatina 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 sinvastatina 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*.

Sinvastatina

Uma ampla bateria de testes de toxicidade genética *in vitro* e *in vivo* foi conduzida com a sinvastatina 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 sinvastatina 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.

Sinvastatina

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

Desenvolvimento

ZETSIM®

A administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina não foi teratogênica em ratos. Em coelhas prenhes, observou-se baixa incidência de malformações esqueléticas (vértebras 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 sinvastatina (5 e 10 mg/kg). A exposição à forma farmacologicamente ativa da sinvastatina 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.

Sinvastatina

Nas doses máximas toleradas em ratos e coelhos, a sinvastatina 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 sinvastatina, 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 sinvastatina, o tratamento de ratas prenhes 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/m^2) 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 e medicamentos contendo cobicistate) (veja os itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).
- Administração concomitante de genfibrozila, ciclosporina ou danazol (veja os itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).
- Gravidez e lactação (veja o item **5. 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 sinvastatina, 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, pode ser fatal. O risco de miopatia é aumentado por níveis elevados de atividade inibitória da HMG-CoA redutase no

plasma (isto é, níveis elevados de sinvastatina e de sinvastatina ácida no plasma), o que pode ser devido, em parte, a interações medicamentosas que interferem com o metabolismo da sinvastatina e/ou com as vias transportadoras (veja o item 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). 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 sinvastatina. Em um banco de dados de estudos clínicos no qual 41.413 pacientes foram tratados com sinvastatina, 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 sinvastatina 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 sinvastatina 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 sinvastatina. Portanto, a dose de 10/80 mg de ezetimiba/sinvastatina deve ser utilizada somente em pacientes que estão tomando ezetimiba/sinvastatina 10/80 mg de forma contínua (por 12 meses ou mais) sem evidências de toxicidade muscular (veja o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Se, no entanto, um paciente que está atualmente tolerando a dose de 10/80 mg de ezetimiba/sinvastatina precisar iniciar um medicamento que apresenta interação e que é contraindicado ou está associado com uma dose limite de sinvastatina, 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 os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 4. 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 o item 9. **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 de ezetimiba/sinvastatina. Não há nenhuma garantia de que esse monitoramento irá prevenir a miopatia.

Muitos dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise durante o tratamento com sinvastatina 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.

No estudo IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), um total de 18.144 pacientes com doença cardíaca coronária foram distribuídos de modo randômico para receber ZETSIM[®] 10/40 mg (n = 9.067) ou sinvastatina 40 mg/dia (n = 9.077). Durante um acompanhamento mediano de 6 anos, a incidência de miopatia foi de 0,2% para ZETSIM[®] e 0,1% para sinvastatina. Neste acompanhamento, a miopatia foi definida como fraqueza muscular inexplicada ou dor com uma creatinina quinase sérica ≥ 10 vezes o limite superior do normal ou duas observações consecutivas de creatinina quinase ≥ 5 e < 10 vezes o limite superior do normal. A incidência de rabdomiólise foi de 0,1% para ZETSIM[®] e 0,2% para sinvastatina, tendo sido definida como fraqueza muscular inexplicada ou dor com uma creatinina quinase sérica ≥ 10 vezes o limite superior do normal com evidência de lesão renal ≥ 5 vezes o limite superior normal e < 10 vezes o limite superior normal em duas ocasiões consecutivas com evidência de lesão renal, ou creatinina quinase ≥ 10.000 IU/L sem evidência de lesão renal. (veja o item 9. **REAÇÕES ADVERSAS**).

Em um estudo clínico no qual mais de 9.000 pacientes com doença renal crônica foram distribuídos de modo randômico para receber ZETSIM[®] 10/20 mg/dia (n = 4.650) ou placebo (n = 4.620) (acompanhamento mediano de 4,9 anos), a incidência de miopatia/rabdomiólise foi de 0,2% para ZETSIM[®] e 0,1% para placebo (veja o item 9. **REAÇÕES ADVERSAS**).

Em um estudo clínico no qual pacientes com alto risco de doença cardiovascular foram tratados com sinvastatina 40 mg/dia (acompanhamento mediano de 3,9 anos), a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,05% para pacientes não chineses (n = 7.367) em comparação com 0,24% para pacientes chineses (n = 5.468). Embora a única população asiática avaliada neste estudo

clínico tenha sido a de chineses, deve-se ter cautela ao se prescrever ZETSIM[®] a pacientes asiáticos e a menor dose necessária deve ser utilizada.

Interações medicamentosas

- **ZETSIM[®] contém sinvastatina, 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, nefazodona ou medicamentos contendo cobicistate) é contraindicado. Se o tratamento a curto prazo com inibidores potentes do CYP3A4 for inevitável, o tratamento com sinvastatina deve ser suspenso durante o curso do tratamento (veja os itens **4. CONTRAINDICAÇÕES; 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, FARMACOLOGIA CLÍNICA, Farmacocinética**).

- **Genfibrozila, ciclosporina ou danazol:** o uso concomitante desses medicamentos com sinvastatina é contraindicado (veja os itens **4. CONTRAINDICAÇÕES; 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, FARMACOLOGIA CLÍNICA, Farmacocinética**).

Outros medicamentos

- **Ácido fusídico:** pacientes tratados com ácido fusídico concomitantemente com sinvastatina podem ter um risco aumentado de miopatia/rabdomiólise (veja o item **6. 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 miopatia em 6% dos pacientes que receberam 80 mg de sinvastatina 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 o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- Bloqueadores dos canais de cálcio:

- **Verapamil ou diltiazem:** os pacientes que recebiam diltiazem tratados concomitantemente com sinvastatina 80 mg apresentaram maior risco de miopatia. **A dose de ZETSIM[®] não deve ser maior que 10/20 mg/dia em pacientes que recebem tratamento concomitante com verapamil ou diltiazem** (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras interações medicamentosas**).
- **Anlodipino:** em um estudo clínico, os pacientes recebendo anlodipino tratados concomitantemente com sinvastatina 80 mg apresentaram um risco discretamente aumentado de miopatia (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). **A dose de ZETSIM[®] não deve ser maior que 10/40 mg/dia em pacientes que recebem tratamento concomitante com anlodipino.**

- **Lomitapida:** a dose diária de ZETSIM[®] não deve exceder 10/40 mg em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) que recebam concomitantemente lomitapida (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- **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 miopatia. Quando ZETSIM[®] for coadministrado com um inibidor moderado do CYP3A4, um ajuste da dose de ZETSIM[®] pode ser necessário.

- **Inibidores da proteína resistente ao câncer de mama (BCPR):** a administração concomitante de medicamentos inibidores da BCPR (por exemplo, elbasvir e grazoprevir) pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas da sinvastatina e a um risco aumentado de miopatia; portanto, um ajuste da dose de sinvastatina pode ser necessário. A coadministração de elbasvir e grazoprevir com sinvastatina não foi estudada; no entanto, **a dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg por dia em pacientes que tomam, concomitantemente, medicamentos contendo elbasvir ou grazoprevir** (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras interações medicamentosas**).

- **Fenofibrato:** em um estudo no qual ZETSIM[®] 10/20 mg/dia e fenofibrato 160 mg/dia foram coadministrados a 183 pacientes por até 12 semanas, não houve nenhum relato de miopatia. 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

miopatia quando administrado isoladamente. Em outro estudo de 12 semanas, no qual 411 pacientes receberam sinvastatina 20 mg/dia e fenofibrato 160 mg/dia, a coadministração também foi bem tolerada. Se houver suspeita de colelitíase em um paciente recebendo ZETSIM® e fenofibrato, estudos da vesícula biliar são indicados e deve ser considerado um tratamento hipolipemiante alternativo (veja o item **9. 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 o item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

- **Ácido nicotínico** (niacina) (≥ 1 g/dia): casos de miopatia/rabdomiólise foram observados com a sinvastatina coadministrada com doses modificadoras de lipídes (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico. Em um estudo clínico (acompanhamento mediano de 3,9 anos) envolvendo pacientes com alto risco de doença cardiovascular e níveis de colesterol LDL bem controlados com sinvastatina 40 mg/dia com ou sem ezetimiba 10 mg, não houve benefício incremental sobre os desfechos cardiovasculares com a adição de doses modificadoras de ácido nicotínico de lipídes (≥ 1 g/dia). Portanto, o benefício do uso combinado de sinvastatina com ácido nicotínico deve ser cuidadosamente ponderado contra os riscos potenciais da combinação. Além disso, neste estudo, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,24% para pacientes chineses que receberam sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg em comparação com 1,24% para pacientes chineses que receberam sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg coadministradas com ácido nicotínico de liberação prolongada/laropipranto 2 g/40 mg. **Embora a única população asiática avaliada neste estudo clínico tenha sido a de chineses, como a incidência de miopatia é maior em pacientes chineses do que em pacientes não chineses, a coadministração de ZETSIM® com doses modificadoras de lipídes (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico não é recomendada para pacientes asiáticos** (veja o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- **Daptomicina:** relatos de miopatia e/ou rabdomiólise foram observados com inibidores da HMG-CoA redutase coadministrados com daptomicina. Deve-se ter cautela ao prescrever inibidores da HMG-CoA redutase com daptomicina, já que ambos podem causar miopatia e/ou rabdomiólise isoladamente. Deve ser levado em consideração a suspensão temporária de ZETSIM® em pacientes tomando daptomicina (veja o item **6. 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 o item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Gravis/Miastenia Ocular

Em poucos casos, foi relatado que as estatinas induzem um novo aparecimento ou agravam a miastenia gravis ou miastenia ocular pré-existent. (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). ZETSIM® deve ser descontinuado caso estas condições ocorram. Houve relatos de recorrências dessas condições quando a mesma estatina ou uma diferente foi (re-) administrada.

As recomendações para prescrição de agentes de interação são resumidas na tabela abaixo (veja os itens **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**; **4. CONTRAINDICAÇÕES**; **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, FARMACOLOGIA CLÍNICA, Farmacocinética**).

Tabela 10
Interações medicamentosas associadas a aumento do risco de miopatia/rabdomiólise

Agentes de interação	Recomendações para prescrição
Inibidores potentes do CYP3A4, por exemplo: Itraconazol Cetoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibidores da HIV protease Boceprevir Telaprevir Nefazodona Cobicistate Ciclosporina Danazol Genfibrozila	Contraindicado com ZETSIM®
Outros fibratos (exceto fenofibrato)	O uso com ZETSIM® deve ser evitado
Suco de grapefruit (toranja)	
Ácido fusídico	Não é recomendado com ZETSIM®
Ácido nicotínico (niacina) (≥1 g/dia)	ZETSIM® não é recomendado para pacientes asiáticos
Amiodarona Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	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®
Lomitapida	Para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo), não exceder uma dose diária de 10/40 mg de ZETSIM®
Daptomicina	Não é recomendado com ZETSIM®

Enzimas hepáticas

Em estudos clínicos controlados da administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina, foram observados aumentos consecutivos das transaminases séricas ≥ 3 vezes o limite superior da normalidade (veja o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

No estudo IMPROVE-IT, 18.144 pacientes com doença cardíaca coronária foram distribuídos de modo randômico para receber ZETSIM® 10/40 mg (n = 9.067) ou sinvastatina 40 mg diariamente (n = 9.077). Durante um acompanhamento mediano de 6 anos, a incidência de elevações consecutivas de transaminases (≥ 3 vezes o limite superior do normal) foi de 2,5% para ZETSIM® e de 2,3% para sinvastatina (veja o item **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 ZETSIM® 10/20 mg/dia (n = 4.650) ou placebo (n = 4.620) (período de acompanhamento mediano de 4,9 anos), a incidência de elevações consecutivas de transaminases (> 3 X LSN) foi de 0,7% para ZETSIM® e 0,6% para placebo. (veja o item **9. 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 miopatia (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**).

ZETSIM® (10/80) não está mais disponível comercialmente.

Houve raros relatos pós-comercialização de insuficiência hepática fatal e não fatal em pacientes que tomam estatinas, incluindo sinvastatina. 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 o item **3. 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 o item **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Desenvolvimento**).

Sinvastatina

A segurança da sinvastatina em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não foram conduzidos estudos clínicos controlados com sinvastatina envolvendo mulheres grávidas. Foram raros os relatos de anomalias congênitas após exposição 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 sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estreitamente relacionado, a incidência de anomalias congênitas foi comparável à observada na população geral. Esse número de gestações foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento $\geq 2,5$ vezes de anomalias congênitas em relação à incidência de base.

Embora não haja evidências de que a incidência de anomalias congênitas na prole de pacientes que tomaram sinvastatina ou outro inibidor da HMG-CoA redutase estreitamente relacionado seja diferente da observada na população geral, o tratamento da mãe com sinvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, que é um precursor da biossíntese do colesterol. Por isso ZETSIM[®] não deve ser usado por mulheres grávidas, que estão tentando engravidar ou com suspeita de gravidez. O tratamento com ZETSIM[®] deve ser suspenso durante toda a gravidez ou até que seja confirmado que a paciente não está grávida (veja o item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Ezetimiba

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

Quando ezetimiba foi administrada com sinvastatina, não foram observados efeitos teratogênicos em estudos de desenvolvimento embrionário em ratos prenhes. Em coelhas prenhes, a incidência de malformações esqueléticas observada foi baixa (veja o item **3. 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 de 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 sexos ou qualquer efeito sobre a duração do ciclo menstrual entre as meninas. [veja os itens **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR; 9. REAÇÕES ADVERSAS** e **2. 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 miopatia, ZETSIM[®] deve ser prescrito com cautela a idosos. Em um estudo clínico com pacientes tratados com sinvastatina 80 mg/dia, pacientes ≥ 65 anos de idade apresentaram um risco aumentado de miopatia 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 o item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

ZETSIM®

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

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

Múltiplos mecanismos podem contribuir para potenciais interações com os inibidores da HMG-CoA redutase. Fármacos ou fitoterápicos que inibem certas vias enzimáticas (por exemplo CYP3A4) e/ou transportadoras (por exemplo OATP1B) que podem aumentar as concentrações plasmáticas de sinvastatina e sinvastatina ácida e podem induzir a um risco aumentado de miopatia/rabdomiólise.

Consulte as informações prescritas para todos os fármacos utilizados concomitantemente para obter mais informações sobre suas potenciais interações com sinvastatina e/ou potenciais alterações enzimáticas ou de transportadores e possíveis ajustes da dose e dos regimes.

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-acetiltransferase. A sinvastatina 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 miopatia por reduzirem a eliminação da sinvastatina, 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, medicamentos contendo cobicistate) é contraindicado (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Genfibrozila, Ciclosporina ou Danazol (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/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 o item 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/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 os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Outras interações medicamentosas

Fenofibrato: em um estudo clínico, no qual ZETSIM® 10/20 mg/dia e fenofibrato 160 mg/dia foram coadministrados a 183 pacientes por até 12 semanas, não houve nenhum relato de miopatia e nenhum paciente apresentou eventos relacionados à vesícula biliar (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/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 o item 9. 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 miopatia/rabdomiólise pode ser aumentado pela administração concomitante com ácido fusídico (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Amiodarona: o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de amiodarona com ZETSIM® (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. 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 verapamil, diltiazem ou anlodipino (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Lomitapida: o risco de miopatia/rabdomiólise pode ser aumentado pela administração concomitante com lomitapida (veja os itens 8. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO e 5. 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 o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Inibidores da proteína transportadora OATP1B1: a sinvastatina 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 sinvastatina ácida e ao aumento do risco de miopatia. (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Inibidores da proteína resistente ao câncer de mama (BCPR): a sinvastatina é um substrato do transportador de efluxo da BCPR. A administração concomitante de medicamentos inibidores da BCPR (por exemplo, elbasvir e grazoprevir) pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas da sinvastatina e a um risco aumentado de miopatia. Quando a sinvastatina e um inibidor da BCPR forem coadministrados, um ajuste da dose de sinvastatina poderá ser necessário (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

Ácido nicotínico (niacina): em um estudo que envolveu 15 adultos saudáveis, a administração concomitante de ZETSIM® (10/20 mg/dia durante 7 dias) causou aumento discreto nas AUCs médias de ácido nicotínico (22%) e do ácido nicotínico (19%) administrados como comprimidos de ácido nicotínico de liberação prolongada (1.000 mg durante 2 dias e 2.000 mg durante 5 dias após jejum pobre em gorduras). No mesmo estudo, a administração concomitante de ácido nicotínico aumentou discretamente as AUCs médias da ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), sinvastatina (20%) e sinvastatina ácida (35%). Casos de miopatia/rabdomiólise foram observados com a coadministração de sinvastatina e doses modificadoras de lípidos (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico (veja o item 5. 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.

Daptomicina: o risco de miopatia e/ou rabdomiólise pode aumentar com a administração concomitante de inibidores da HMG-CoA redutase e daptomicina (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

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 o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

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

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

A administração concomitante de ezetimiba (10 mg uma vez ao dia) não exerceu efeito significativo na biodisponibilidade da varfarina e no tempo de protrombina em um estudo que envolveu 12 indivíduos saudáveis 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 o item **5. 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

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

Em pacientes com hiperlipidemia ou hiperlipidemia mista, a variação posológica é de 10/10 mg/dia até 10/80 mg/dia de ezetimiba/sinvastatina. 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.

Devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, particularmente durante o primeiro ano de tratamento, o uso da dose 10/80 mg de ezetimiba/sinvastatina deve ser restrito a pacientes que estão tomando ezetimiba/sinvastatina 10/80 mg de forma contínua (por 12 meses ou mais), sem evidências de toxicidade muscular (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**).

Pacientes que estão atualmente tolerando a dose 10/80 mg de ezetimiba/sinvastatina e que precisam iniciar um medicamento de interação que é contraindicado ou está associado com uma dose-limite de sinvastatina devem ser mudados para uma estatina alternativa ou regime baseado em estatina com menor potencial de interação medicamentosa.

Devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, associado com a dose de 10/80 mg de ezetimiba/sinvastatina, pacientes incapazes de alcançar as suas metas de colesterol LDL, utilizando a dose 10/40 mg de ZETSIM® não devem ser titulados para a dose 10/80 mg, mas devem ser colocados em tratamento(s) alternativo(s) para redução de colesterol LDL, que proporcione redução mais intensiva do colesterol LDL.

ZETSIM® (10/80) não está mais disponível comercialmente.

Pacientes com doença cardíaca coronária

No estudo de redução de risco de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), a dose inicial para esses pacientes foi de 10/40 mg uma vez ao dia, à noite.

Pacientes com insuficiência renal/doença renal crônica

Em pacientes com insuficiência renal leve (GFR estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²) não é necessário nenhum ajuste de dose. Em pacientes com doença renal crônica e taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min/1,73 m², a dose de ZETSIM® é de 10/20 mg uma vez ao dia à noite. Nesses pacientes o uso de doses mais altas deve ser cuidadosamente monitorado (veja os itens **3**,

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Características em Pacientes [Populações Especiais] e 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

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 o item **5. 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 de ZETSIM[®] à noite (veja acima). 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.

Em pacientes que recebam lomitapida concomitantemente com ZETSIM[®], a dose diária de ZETSIM[®] não deve exceder 10/40 mg (veja os itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Idosos: não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (veja o item **3. 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 o item **2. 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 os itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **3. 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 ≤ 0 mL/min) for considerado necessário, posologias superiores a 10/10 mg/dia devem ser implementadas com cautela (veja o item **3. 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, diltiazem ou produtos que contenham elbasvir ou grazoprevir concomitantemente (veja os itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; Miopatia/Rabdomiólise** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Em pacientes tomando anlodipino e ZETSIM[®] concomitantemente, a dose de ZETSIM[®] não deve exceder 10/40 mg/dia (veja os itens **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

O perfil de segurança e a eficácia de ZETSIM[®] administrado com fibratos, exceto o fenofibrato, não foram estudados. Portanto a combinação de ZETSIM[®] e fibratos, com exceção do fenofibrato, deve ser evitada (veja os itens **4. CONTRAINDICAÇÕES; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise** e **6. 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-glutamilttransferase; 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; dispepsia; 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-glutamilttransferase.

Distúrbios do sistema nervoso:

Incomum: cefaleia; parestesia.

Distúrbios gastrintestinais:

Incomum: distensão abdominal; diarreia; boca seca; dispepsia; 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 os itens **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Desenvolvimento, Uso pediátrico** e **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Estudos clínicos em pacientes pediátricos (10 a 17 anos de idade)**].

Pacientes com Doença Cardíaca Coronária

No estudo IMPROVE-IT (veja o item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**), que envolveu 18.144 pacientes tratados com ZETSIM[®] 10/40 mg (n = 9.067; dos quais 6% aumentaram a dose para ZETSIM[®] 10/80 mg) ou sinvastatina 40 mg (n = 9.077; dos quais 27% aumentaram a dose para sinvastatina 80 mg), os perfis de segurança foram semelhantes durante o período de acompanhamento mediano de 6 anos. A taxa de descontinuação devido a experiências adversas foi de 10,6% para pacientes tratados com ZETSIM[®] e 10,1% para pacientes tratados com sinvastatina. A incidência de miopatia foi de 0,2% para ZETSIM[®] e 0,1% para sinvastatina, sendo que se definiu miopatia como uma fraqueza muscular inexplicada ou dor com uma creatinina quinase sérica ≥ 10 vezes o limite superior do normal ou duas observações consecutivas de creatinina quinase ≥ 5 e < 10 vezes o limite superior do normal. A incidência de rabdomiólise foi de 0,1% para ZETSIM[®] e 0,2% para sinvastatina, sendo que rabdomiólise foi definida como fraqueza muscular inexplicada ou dor com uma creatinina quinase sérica ≥ 10 vezes o limite superior do normal com evidência de lesão renal

≥5 vezes o limite superior normal e <10 vezes o limite superior normal em duas ocasiões consecutivas com evidência de lesão renal, ou creatinina quinase ≥ 10.000IU/L sem evidência de lesão renal. A incidência de elevações consecutivas de transaminases (≥ 3 vezes o limite superior do normal) foi de 2,5% para ZETSIM® e 2,3% para sinvastatina (veja o item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Efeitos adversos relacionados à vesícula biliar foram relatados em 3,1% *versus* 3,5% dos pacientes alocados para ZETSIM® e sinvastatina, respectivamente. A incidência de hospitalizações por colecistectomia foi de 1,5% em ambos os grupos de tratamento. Câncer, definido como qualquer nova malignidade, foi diagnosticado durante o estudo em 9,4% *versus* 9,5%, respectivamente.

Pacientes com Doença Renal Crônica

No Estudo de Proteção Cardíaca e Renal (SHARP) (veja o item 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**, Prevenção de Eventos Vasculares Maiores na Doença Renal Crônica (DRC)), envolvendo mais de 9.000 pacientes tratados com ZETSIM® 10/20 mg/dia (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 ZETSIM®, 9,8% em pacientes tratados com placebo). A incidência de miopatia/rabdomiólise foi de 0,2% em pacientes tratados com ZETSIM® e 0,1% em pacientes tratados com placebo. Elevações consecutivas de transaminases (> 3X LSN) ocorreram em 0,7% dos pacientes tratados com ZETSIM® em comparação com 0,6% dos pacientes tratados com placebo (veja o item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Nesse estudo, não houve nenhum aumento estatisticamente significativo na incidência de eventos adversos pré-especificados, incluindo câncer (9,4% para ZETSIM®, 9,5% para placebo), hepatite, colecistectomia ou complicações de cálculos biliares ou pancreatite.

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 ezetimiba e/ou sinvastatina.

Investigações: teste anormal de função hepática.

Distúrbios do sangue e sistema linfático: trombocitopenia; anemia.

Distúrbios do sistema nervoso: neuropatia periférica; miastenia gravis (veja o item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**, **Miastenia Gravis/Miastenia Ocular**).

Distúrbios oculares: miastenia ocular (veja o item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**, **Miastenia Gravis/Miastenia Ocular**).

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, líquen plano, urticária, anafilaxia, angioedema; 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 músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo: câibras musculares; miopatia/rabdomiólise (veja o item 5. **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; melhora com agentes imunossupressores (veja o item 5. **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; colelitíase; colecistite; lesão hepática induzida por drogas.

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, fotossensibilidade, 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 ezetimiba com fenofibrato

Em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, 625 pacientes com hiperlipidemia mista, receberam a administração concomitante de ezetimiba e fenofibrato durante até 12 semanas e 576, durante até 1 ano. Esse estudo não foi delineado para comparar grupos de tratamento em relação a eventos infrequentes. As taxas de incidência (IC de 95%) de elevações clinicamente importantes das transaminases séricas ($> X 3$ LSN, consecutivas) foram 4,5% (1,9; 8,8) para a monoterapia com fenofibrato e 2,7% (1,2; 5,4) para ezetimiba 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 ezetimiba e fenofibrato administrados concomitantemente (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Não foram observadas elevações da CPK $> 10 \times$ 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 $\geq 3 \times$ LSN, consecutivas) foi de 1,7% entre os pacientes que receberam ZETSIM[®]. Essas elevações, em geral, foram assintomáticas, não associadas à colestase e retornaram aos valores basais após a descontinuação da terapia ou com o tratamento contínuo (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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

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

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

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 ezetimiba (1.000 mg/kg) e sinvastatina (1.000 mg/kg) foi bem tolerada em estudos de toxicidade oral, aguda, em camundongos e ratos. Não foram observados sinais clínicos de toxicidade nesses animais. A 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 saudáveis 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 homocigótica 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 1.0029.0215

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

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

SAC 0800-708-1818
supera.atende@superarx.com.br



Fabricado por:
MSD International GmbH (Singapore Branch)
Cingapura

Embalado por:
Organon Farmacêutica Ltda.
Campinas/SP

Comercializado por:
Supera RX Medicamentos Ltda.
Pouso Alegre/MG

Venda sob prescrição médica

ZETSIM_BU26_062023_VPS

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/JUL/2023



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