

**ZETIA™
ezetimiba****FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

ZETIA (ezetimiba) é apresentado em comprimidos de 10 mg em caixas com 10 ou 30 comprimidos.

USO ADULTO**COMPOSIÇÃO**

Ingrediente ativo: cada comprimido de ZETIA (ezetimiba) para administração oral contém 10 mg de ezetimiba.

Ingredientes inativos: cada comprimido de 10 mg contém croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, povidona e laurilsulfato de sódio

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

ZETIA (ezetimiba) é um medicamento que atua na redução do colesterol. É indicado para pacientes cujos níveis de colesterol estejam muito altos e quando apenas a dieta for insuficiente. ZETIA (ezetimiba) reduz os níveis elevados de colesterol total, de LDL-colesterol (colesterol ruim) e dos triglicérides e aumenta o HDL-colesterol (colesterol bom). ZETIA (ezetimiba) pode ser tomado com outro medicamento redutor de colesterol conhecido, como as vastatinas, ou isoladamente, além da dieta. Mantenha o medicamento acondicionado na embalagem original e em temperatura abaixo de 30°C. Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na parte externa da embalagem. Nunca use medicamento com prazo de validade vencido; além de não obter o efeito desejado, pode prejudicar a sua saúde. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. Informe ao seu médico outros problemas de saúde que você tenha ou teve como alergias, doenças do fígado ou dos rins. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. As seguintes reações adversas foram relatadas quando ZETIA (ezetimiba) foi utilizado isoladamente: dor de cabeça, dor abdominal e diarreia. Quando combinado com vastatinas, as seguintes reações adversas foram relatadas: dor de cabeça, fadiga, dor abdominal, constipação, diarreia, flatulência, náuseas, dor muscular e alterações em alguns exames laboratoriais.

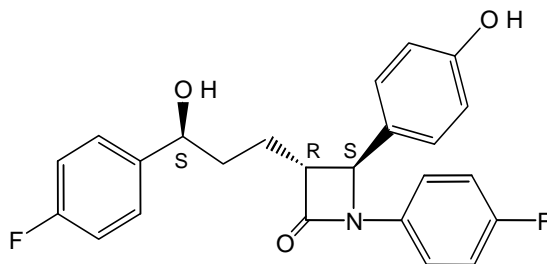
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Se você está tomando ZETIA (ezetimiba) com vastatina, seu médico poderá solicitar exames de sangue de rotina para verificar a função do fígado antes e depois do início do tratamento. ZETIA (ezetimiba) não deve ser tomado por paciente hipersensíveis (alérgicos) ao ezetimiba ou a qualquer um de seus componentes. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento, incluindo aqueles obtidos sem prescrição médica.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA**CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS**

ZETIA (ezetimiba) é quimicamente descrito como 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3-(4-fluorofenil)-3(S)-hidroxipropil]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2-azetidiona. A fórmula empírica é C₂₄H₂₁F₂NO₃. Seu peso molecular é 409,4 e sua fórmula estrutural é a seguinte:



O ezetimiba é um pó branco, cristalino, largamente a muito solúvel em etanol, metanol e acetona e praticamente insolúvel em água. Tem um ponto de fusão de aproximadamente 163°C e é estável em temperatura ambiente.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Mecanismo de Ação

ZETIA (ezetimiba) é um composto de uma nova classe de redutores de colesterol que inibe seletivamente a absorção intestinal de colesterol e de fitosteróis. ZETIA (ezetimiba) é ativo e potente por via oral e apresenta mecanismo de ação exclusivo, que difere de outras classes de compostos redutores do colesterol (por exemplo, vastatinas, seqüestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados do ácido fibríco e fitosteróis). O ezetimiba localiza-se na borda em escova dos enterócitos do intestino delgado, onde inibe a absorção do colesterol, o que promove redução do aporte de colesterol do intestino para o fígado. Isto leva à redução do estoque de colesterol hepático e ao aumento da depuração do colesterol sanguíneo. O ezetimiba não aumenta a excreção de ácido biliar (como os seqüestrantes de ácidos biliares) e não inibe a síntese hepática de colesterol (como as vastatinas). Em um estudo clínico de 2 semanas que envolveu 18 pacientes hipercolesterolêmicos, ZETIA (ezetimiba) inibiu a absorção intestinal de colesterol em 54% quando comparado ao placebo. Ao inibir a absorção do colesterol intestinal, o ezetimiba reduz o aporte de colesterol ao fígado. As vastatinas reduzem a síntese hepática de colesterol. Juntos, estes mecanismos distintos promovem redução complementar do colesterol. ZETIA (ezetimiba) administrado com uma vastatina, reduz o colesterol total, o LDL-C, a Apo B e os triglicérides e aumenta o HDL-C em pacientes com hipercolesterolemia, mais do que cada tratamento isoladamente. Estudos clínicos demonstram que níveis elevados de colesterol total, LDL-C e Apo B, o principal constituinte protéico da LDL, promovem a aterosclerose humana. Além disso, níveis reduzidos de HDL-C estão associados com o desenvolvimento de aterosclerose. Estudos epidemiológicos estabeleceram que a morbidade e a mortalidade cardiovasculares variam diretamente com o nível de colesterol total e de LDL-C e inversamente com o nível de HDL-C. A exemplo do LDL, lipoproteínas ricas em triglicérides e enriquecidas com colesterol, incluindo as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e remanescentes também podem promover aterosclerose. Inúmeros estudos pré-clínicos foram realizados para determinar a seletividade do ezetimiba para a inibição da absorção do colesterol. O ezetimiba inibiu a absorção do [¹⁴C]-colesterol sem qualquer efeito sobre a absorção de triglicérides, ácidos graxos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol ou as vitaminas lipossolúveis A e D.

Farmacocinética

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

A administração concomitante de alimentos (com teores de gorduras baixos ou altos) não exerceu qualquer efeito sobre a biodisponibilidade oral do ezetimiba administrado em ZETIA (ezetimiba)

comprimidos de 10 mg. ZETIA (ezetimiba) pode ser administrado independentemente dos alimentos.

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

Metabolismo: o ezetimiba é metabolizado principalmente no intestino delgado e no fígado, por meio da 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. O 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 o ezetimiba quanto o glicuronídeo de ezetimiba são eliminados lentamente do plasma, com evidência de recirculação enteroepática significativa. A meia-vida do ezetimiba e do glicuronídeo de ezetimiba é de aproximadamente 22 horas.

Eliminação: após administração oral de 20 mg de [¹⁴C]-ezetimiba a seres humanos, o 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.

Farmacocinética em Populações Especiais

Pacientes Pediátricos

A absorção e o metabolismo do ezetimiba são semelhantes em crianças e adolescentes (10 a 18 anos de idade) e adultos. Com base no ezetimiba total, não há diferenças farmacocinéticas entre adolescentes e adultos. Não estão disponíveis dados de farmacocinética na população pediátrica < 10 anos de idade. A experiência clínica em pacientes pediátricos e adolescentes (idades entre 9 e 17 anos) é limitada aos pacientes com HFHo ou sitosterolemia.

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 LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis em indivíduos idosos e jovens tratados com ZETIA (ezetimiba). Portanto, não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos.

Insuficiência Hepática

Após uma única dose de 10 mg de ezetimiba, a área sob a curva (AUC) média para o ezetimiba total aumentou em, aproximadamente, 1,7 vezes em pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5 ou 6) em comparação com indivíduos saudáveis. Em um estudo 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 do 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 ao ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (escore de Child-Pugh > 9) são desconhecidos, o ezetimiba não é recomendado para esses pacientes (veja **PRECAUÇÕES**).

Insuficiência Renal

Após a administração de uma única dose de 10 mg de ezetimiba a pacientes com doença renal grave (n=8; CICr médio ≤ 30 mL/min), a AUC média do ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vezes quando comparada àquela de indivíduos saudáveis (n=9). Esse resultado não é considerado clinicamente relevante. Não é necessário ajuste posológico para pacientes com disfunção renal. Nesse mesmo estudo, a exposição ao ezetimiba total de um paciente submetido a transplante renal e que estava recebendo múltiplas medicações, inclusive ciclosporina, foi 12 vezes maior.

Sexo

As concentrações plasmáticas do ezetimiba total são discretamente mais elevadas (< 20%) em mulheres em relação aos homens. A redução de LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis entre homens e mulheres tratados com ezetimiba. Não é necessário, portanto, ajuste posológico com base no sexo.

Raça

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

INDICAÇÕES

Hipercolesterolemia Primária

ZETIA (ezetimiba), administrado em associação a um inibidor da enzima HMG-CoA redutase (vastatina) ou isoladamente, está indicado como terapia adjuntiva à dieta para a redução do colesterol total elevado (C-total), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B) e triglicérides (TG) e para aumentar o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar).

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

ZETIA (ezetimiba), administrado em associação com uma vastatina, está indicado para a redução dos níveis elevados de colesterol total e LDL-C em pacientes com HFHo. Os pacientes também poderão receber tratamentos adjuvantes (por exemplo, aferese de LDL).

Sitosterolemia Homozigótica (Fitosterolemia)

ZETIA (ezetimiba) está indicado para a redução dos níveis elevados de sitosterol e campesterol em pacientes com sitosterolemia familiar homozigótica.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente desta medicação.

PRECAUÇÕES

Quando ZETIA (ezetimiba) for administrado com uma vastatina, a bula dessa vastatina em particular deverá ser consultada.

Enzimas Hepáticas

Em estudos controlados envolvendo a co-administração de ZETIA (ezetimiba) e uma vastatina, foram observadas elevações consecutivas das transaminases (≥ 3 X o limite superior da normalidade [LSN]). Quando ZETIA (ezetimiba) for co-administrado com uma vastatina, deverão ser realizados testes de função hepática no início do tratamento e de acordo com as recomendações para a vastatina (veja REAÇÕES ADVERSAS).

Insuficiência Hepática

Uma vez que os efeitos da maior exposição ao ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave são desconhecidos, ZETIA (ezetimiba), não é recomendado para esses pacientes (veja Farmacocinética em Populações Especiais).

Fibratos

A segurança e eficácia do ezetimiba administrado com fibratos não foram estabelecidas; desta forma, a co-administração de ZETIA (ezetimiba), e fibratos não é recomendada (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Gravidez

Não há dados clínicos disponíveis sobre a exposição durante a gravidez. Estudos em animais da administração isolada de ezetimiba não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal. Entretanto, deve-se ter cautela ao prescrever o medicamento a gestantes. Quando se administrou ezetimiba com lovastatina, sinvastatina, pravastatina ou atorvastatina, não foram observados efeitos teratogênicos em estudos de desenvolvimento embrionário conduzidos em ratas prenhas. Em coelhas prenhas, observou-se uma incidência baixa de má-formações esqueléticas. Quando o ezetimiba for administrado com uma vastatina, a bula dessa vastatina em particular deverá ser consultada.

Nutrizes

Estudos conduzidos em ratas demonstraram que o ezetimiba é excretado no leite. Não se sabe se o ezetimiba é excretado no leite de seres humanos; portanto, ZETIA (ezetimiba) não deverá ser utilizado em nutrizes a não ser que o potencial benefício justifique o provável risco para o lactente.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em estudos pré-clínicos, demonstrou-se que o ezetimiba não induz enzimas de metabolização do citocromo P-450. Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente relevantes entre o ezetimiba e os medicamentos reconhecidamente metabolizados pelos citocromos P-450 1A2,

2D6, 2C8, 2C9 e 3A4, ou N-acetiltransferase. O ezetimiba não exerceu efeito sobre a farmacocinética dos seguintes compostos: dapsona, dextrometorfano, digoxina, contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel), glipizida, tolbutamida, midazolam ou varfarina durante a co-administração. A cimetidina, co-administrada com ezetimiba, não exerceu efeito sobre a biodisponibilidade do ezetimiba.

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

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

Fibratos: a administração concomitante de fenofibrato ou genfibrozila aumentou as concentrações de ezetimiba total em aproximadamente 1,5 e 1,7 vezes, respectivamente; no entanto, estes aumentos não foram considerados clinicamente relevantes. A segurança e a eficácia do ezetimiba administrado com fibratos não foram estabelecidas. Os fibratos podem aumentar a excreção biliar de colesterol, levando à coleditiase. Em um estudo pré-clínico conduzido em cães, o ezetimiba aumentou as concentrações de colesterol na vesícula biliar. Embora a importância para os seres humanos deste achado pré-clínico seja desconhecida, a co-administração de ZETIA (ezetimiba) com fibratos não é recomendada até que o uso em pacientes seja estudado.

Vastatinas: não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente importantes quando ezetimiba foi co-administrado com atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, lovastatina ou fluvastatina.

REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos com 8 a 14 semanas de duração, nos quais ZETIA (ezetimiba) 10 mg/dia foi administrado isoladamente ou com uma vastatina a 3.366 pacientes, demonstraram que ZETIA (ezetimiba), de um modo geral, foi bem tolerado, as reações adversas foram usualmente leves e transitórias, a incidência global das reações adversas relatadas com o uso de ZETIA (ezetimiba) foi semelhante àquela relatada com o placebo e a taxa de descontinuação por experiências adversas foi comparável entre ZETIA (ezetimiba) e o placebo.

A seguir, as experiências adversas comuns relacionadas à medicação ($\geq 1/100$, $< 1/10$), relatadas em pacientes que estavam tomando ZETIA (ezetimiba) isoladamente (n = 1691) ou com uma vastatina (n = 1675):

ZETIA (ezetimiba) administrado isoladamente: cefaléia; dor abdominal, diarreia.

ZETIA (ezetimiba) co-administrado com uma vastatina: cefaléia, fadiga; dor abdominal, constipação, diarreia, flatulência, náuseas; aumento de ALT, aumento de AST; mialgia.

Valores Laboratoriais

Em estudos clínicos controlados utilizando-se monoterapia, a incidência de aumentos clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST $\geq 3 \times$ LSN, consecutivas) foi semelhante entre ZETIA (ezetimiba) (0,5 %) e placebo (0,4 %). Em estudos utilizando-se co-administração, a incidência foi de 1,2% para pacientes tratados com ZETIA (ezetimiba) administrado com uma vastatina e de 0,4% para pacientes tratados com vastatina isoladamente. Esses aumentos em geral foram assintomáticos, não associados à colestase e retornaram aos valores do período basal após a descontinuação do tratamento ou mediante tratamento contínuo (veja PRECAUÇÕES). Aumentos clinicamente importantes de CPK ($\geq 10 \times$ LSN) em pacientes tratados com ZETIA (ezetimiba), isoladamente ou co-administrado com uma vastatina, foram semelhantes aos observados com o placebo ou com uma vastatina administrada isoladamente, respectivamente.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

O paciente deve estar sob dieta redutora de lípides adequada e deve continuá-la durante o tratamento com ZETIA (ezetimiba). A dose recomendada de ZETIA (ezetimiba) é de 10 mg uma

vez ao dia, isoladamente ou em associação com uma vastatina. ZETIA (ezetimiba) pode ser administrado em qualquer horário do dia, independentemente dos alimentos.

Uso em Idosos

Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (veja **Farmacocinética em Populações Especiais**).

Uso em Pacientes Pediátricos

Crianças e adolescentes ≥ 10 anos de idade: não é necessário ajuste posológico (veja **Farmacocinética em Populações Especiais**).

Crianças < 10 anos de idade: não há dados clínicos disponíveis, portanto, o tratamento com ZETIA (ezetimiba) não é recomendado.

Uso na Insuficiência Hepática

Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5 a 6). O tratamento com ezetimiba não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9) ou grave (escore de Child-Pugh > 9) (veja **PRECAUÇÕES** e **Farmacocinética em Populações Especiais**).

Uso na Insuficiência Renal

Não é necessário ajuste posológico para pacientes com disfunção renal (veja **Farmacocinética em Populações Especiais**).

SUPERDOSAGEM

Não foram relatados casos de superdosagem com ZETIA (ezetimiba). A administração de ezetimiba na dose de 50 mg/dia a 15 indivíduos durante até 14 dias foi, de modo geral, bem tolerada. No caso de superdosagem deverão ser instituídas medidas sintomáticas e de suporte.

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 LDL-C e o perfil de segurança são comparáveis em indivíduos idosos e jovens tratados com ZETIA (ezetimiba). Não é necessário, portanto, ajuste posológico para pacientes idosos.

“ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.”

MS 1.0171.0190

Farm. Resp.: Cristina Matushima - CRF-SP n° 35.496

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

Fabricado por: Schering-Plough Products, Las Piedras, Porto Rico
Embalado por: Schering-Plough S.A. de C.V., Xochimilco, México

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

WPC 032002
zetia32/julho/11

Central de Relacionamento
0800-0122232
™ = Marca depositada.

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