

## **EZETROL™ (ezetimiba)**

### **Identificação do medicamento**

#### **O que é EZETROL™?**

##### **Forma Farmacêutica e Apresentações:**

EZETROL™ é apresentado em comprimidos de 10 mg em caixas com 10 comprimidos.

##### **Uso Oral**

##### **Uso Adulto**

##### **Composição**

###### **Ingrediente Ativo**

Cada comprimido de EZETROL™ 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.

### **Informações ao Paciente**

#### **Como este medicamento funciona?**

EZETROL™ age reduzindo a absorção do colesterol no intestino delgado. Outros medicamentos que diminuem o colesterol, conhecidos como as vastatinas e o fenofibrato diminuem o colesterol de maneira diferente: esses medicamentos agem no fígado. Portanto, EZETROL™ aumenta o efeito redutor de colesterol das vastatinas e do fenofibrato.

#### **Por que este medicamento foi indicado?**

Seu médico prescreveu EZETROL™ para reduzir a quantidade de colesterol e de triglicérides no seu sangue.

O colesterol é uma das várias substâncias gordurosas encontradas na corrente sanguínea. O colesterol total é composto principalmente de LDL-colesterol e HDL-colesterol.

O LDL-colesterol é freqüentemente chamado de “mau” colesterol porque pode se depositar nas paredes das artérias formando placas. Eventualmente, essas placas podem causar estreitamento das artérias, podendo reduzir ou bloquear o fluxo sanguíneo para órgãos vitais, como o coração e o cérebro. Este bloqueio ao fluxo sanguíneo pode causar ataque cardíaco ou derrame.

O HDL-colesterol, por sua vez, é freqüentemente chamado de “bom” colesterol porque ajuda a evitar o depósito de “mau” colesterol nas artérias e protege contra doenças do coração.

Os triglicérides são outra forma de gordura no sangue que podem aumentar o risco de doenças do coração.

Se você tem sitosterolemia, seu médico prescreveu EZETROL™ para reduzir os níveis de esteróides vegetais em seu sangue.

## **Como o colesterol pode ser tratado?**

O colesterol alto pode ser tratado de duas formas principais:

Alterações do Estilo de Vida – incluindo uma dieta redutora de colesterol, aumento da atividade física e controle do peso.

Uso de Medicamentos – medicamentos redutores do colesterol são usados em conjunto com as alterações do estilo de vida para ajudar a diminuir o colesterol. Seu médico prescreveu EZETROL™ para ajudar a reduzir o seu colesterol.

A maioria das pessoas terão a redução do colesterol dentro de duas semanas após o início da administração de EZETROL™. Entretanto, você deverá continuar tomando EZETROL™ pelo tempo que for indicado pelo seu médico. Se você interromper o uso de EZETROL™, seu colesterol poderá aumentar novamente.

Mesmo tomando medicamentos para tratar o colesterol alto, é importante que seu colesterol seja medido regularmente. Além disso, é importante você conhecer seus níveis atuais de colesterol e os níveis que deve obter.

## **Quando não devo usar este medicamento?**

### **Contra-indicações**

Você não deve tomar EZETROL™ se:

- apresentar hipersensibilidade (alergia) a EZETROL™ ou a qualquer um de seus componentes (veja **O que é EZETROL™ (ezetimiba)?**).

### **Advertências**

#### **Uso na gravidez e na amamentação**

Se estiver grávida ou planeja engravidar, EZETROL™ pode não ser o medicamento correto para você.

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

Se estiver amamentando, EZETROL™ pode passar do seu leite para o seu bebê.

#### **Uso Pediátrico**

EZETROL™ não é recomendado para crianças com menos de 10 anos de idade.

#### **Uso em Idosos**

Não há precauções especiais.

## **O que devo dizer para o meu médico antes de tomar EZETROL™ ?**

## **Precauções**

Informe seu médico sobre quaisquer doenças (incluindo doença hepática ou problemas hepáticos [relativos ao fígado]) ou alergias atuais ou passadas.

## **Posso dirigir ou operar máquinas durante o tratamento com EZETROL™?**

Não se espera que EZETROL™ interfira na sua capacidade de dirigir ou operar máquinas (veja **Quais efeitos adversos EZETROL™ pode causar?**).

## **Posso tomar EZETROL™ com outros medicamentos?**

### **Interações medicamentosas**

Você deve sempre informar seu médico sobre todos os medicamentos que esteja tomando ou planeja tomar, incluindo os adquiridos sem receita médica.

**Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Este medicamento não é recomendado na faixa etária de 0 a 10 anos de idade.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

## **Como devo tomar este medicamento?**

### **Aspecto físico**

EZETROL™ é um comprimido em forma de cápsula, de cor branca ou quase branca, com uma face lisa e a outra com a inscrição "414".

### **Características organolépticas**

Veja **Aspecto físico**.

### **Dosagem**

Tome um comprimido de 10 mg por via oral uma vez ao dia . EZETROL™ deve ser tomado conforme seu médico orientou. Continue a tomar outros medicamentos redutores de colesterol a menos que seu médico mande você parar.

### **Como usar**

Pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Seu médico pode ter receitado EZETROL™ e outros medicamentos, para ajudá-lo a controlar melhor seu colesterol . Esses medicamentos podem ser uma vastatina, ou o fenofibrato; nesse caso, você pode tomar EZETROL™ no mesmo horário em que for tomar o outro medicamento.

Se seu médico prescreveu EZETROL™ com colestiramina (um sequestrante do ácido biliar) ou com qualquer outro sequestrante do ácido biliar, EZETROL™ deve ser tomado pelo menos duas horas antes ou quatro horas depois da ingestão do sequestrante do ácido biliar.

## **O que fazer se eu esquecer de tomar uma dose?**

Tente tomar EZETROL™ conforme prescrito. Entretanto, se esquecer de tomar uma dose, reinicie o esquema usual tomando um comprimido por dia.

**Siga as orientações de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

## **Quais efeitos adversos EZETROL™ pode causar?**

### **Reações**

Nos estudos clínicos, EZETROL™ foi em geral bem tolerado. Os efeitos adversos geralmente foram leves e semelhantes em tipo e frequência aos efeitos adversos observados em pacientes que receberam placebo (um comprimido que não contém medicamento). Em geral, os efeitos adversos não provocaram a interrupção do tratamento com EZETROL™.

Quando EZETROL™ foi usado isoladamente, foram relatados os seguintes efeitos adversos comuns: dor de cabeça, dor abdominal e diarreia.

Quando tomado com uma vastatina, foram relatados os seguintes efeitos adversos comuns: dor de cabeça, cansaço, dor abdominal, prisão de ventre, diarreia, gases, náuseas, dores musculares e alterações em alguns exames laboratoriais de sangue.

Quando tomado com fenofibrato, foi relatado o seguinte efeito adverso comum: dor abdominal.

Além disso, foram relatados os seguintes efeitos adversos no uso geral: reações alérgicas (que podem requerer tratamento imediato), incluindo inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta que possa causar dificuldade para respirar ou engolir, erupções cutâneas, e urticária; dores articulares; dores musculares; alterações em alguns exames laboratoriais de sangue; problemas no fígado; inflamação no pâncreas, náuseas; cálculos na vesícula biliar; e inflamação da vesícula biliar.

**Procure seu médico imediatamente se sentir dor muscular, dolorimento ou fraqueza musculares inexplicados enquanto estiver tomando EZETROL™ com uma vastatina.** Esses problemas musculares podem ser graves em raras ocasiões e podem levar a destruição de músculo e conseqüente dano aos rins.

Converse com seu médico sempre que tiver um problema clínico que julgue estar relacionado a EZETROL™.

Se EZETROL™ foi prescrito para ser tomado com uma vastatina, seu médico poderá solicitar exames de sangue de rotina para verificar sua função hepática antes e depois de iniciar o tratamento.

**"Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico".**

## **O que devo fazer se alguém tomar uma grande quantidade de EZETROL™ de uma só vez?**

Tome EZETROL™ apenas conforme prescrito. Se tomar uma quantidade maior de EZETROL™ do que a que foi prescrita entre em contato com seu médico.

## Onde e como devo guardar este medicamento?

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.

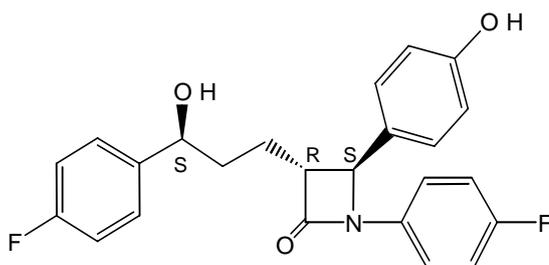
**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## Informações ao Profissional de Saúde

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Características Químicas

EZETROL™ é quimicamente descrito como 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3-(4-fluorofenil)-3(S)-hidroxipropil]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2-azetidinona. A fórmula empírica é  $C_{24}H_{21}F_2NO_3$ . Seu peso molecular é 409,4 e sua fórmula estrutural é a seguinte:



A 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

EZETROL™ 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 fíbrico e fitosteróis).

A ezetimiba localiza-se na borda em escova dos enterócitos do intestino delgado, onde inibe a absorção do colesterol, promovendo redução do aporte de colesterol do intestino para o fígado. Isto leva à redução do estoque de colesterol hepático e ao aumento da depuração do colesterol sanguíneo. A ezetimiba não aumenta a excreção de ácido biliar (como os seqüestrantes de ácidos biliares) e não inibe a síntese hepática de colesterol (como as vastatinas). O alvo molecular da ezetimiba é o transportador de esterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), o qual é responsável pelo captação de colesterol e fitoesterol do intestino.

Em um estudo clínico de 2 semanas que envolveu 18 pacientes hipercolesterolêmicos, EZETROL™ inibiu a absorção intestinal de colesterol em 54% quando comparado ao placebo; ao inibir a absorção do colesterol intestinal, a ezetimiba reduz o aporte de colesterol para o fígado. As vastatinas

reduzem a síntese hepática de colesterol. Juntos, estes mecanismos distintos promovem redução complementar do colesterol. EZETROL™, administrado com uma vastatina, reduz o colesterol total (C-total), o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), a apolipoproteína B (Apo B) e os triglicérides (TG) e aumenta o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia mais do que cada tratamento isoladamente. A administração de EZETROL™ com fenofibrato é eficaz para melhorar os níveis séricos de colesterol total, de LDL-C de Apo B, de triglicérides, de HDL-C e de colesterol não-HDL em pacientes com hiperlipidemia mista.

Estudos clínicos demonstram que níveis elevados de colesterol total, LDL-C e Apo B – o principal constituinte protéico da LDL – promovem a aterosclerose humana. Além disso, níveis reduzidos de HDL-C estão associados ao 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 TG e enriquecidas com colesterol, incluindo as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e as lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e remanescentes, também podem promover aterosclerose.

A resposta máxima ou submáxima em geral é obtida em 2 semanas e se mantém durante o tratamento crônico.

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

## Farmacocinética

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

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

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

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

**Eliminação:** após administração oral de [<sup>14</sup>C]-ezetimiba 20 mg a seres humanos, a ezetimiba total respondeu por cerca de 93% da radioatividade plasmática total. Aproximadamente 78% e 11% da carga radioativa administrada 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 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 com menos de 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 da ezetimiba total são, aproximadamente, 2 vezes mais elevadas nos indivíduos idosos ( $\geq 65$  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 EZETROL™; 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 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 de 14 dias no qual se administraram doses múltiplas (10 mg diariamente) a pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9), a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 4 vezes no 1º dia e no 14º dia em comparação com o observado em indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve. Uma vez que os efeitos da exposição aumentada à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (escore de Child-Pugh  $>9$ ) são desconhecidos, a ezetimiba não é recomendada para esses pacientes (veja **ADVERTÊNCIAS**).

### **Insuficiência Renal**

Após a administração de uma única dose de 10 mg de ezetimiba a pacientes com doença renal grave ( $n= 8$ ; ClCr médio  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vez 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. Neste 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.

### **Sexo**

As concentrações plasmáticas da 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 que receberam 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.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

### **Hipercolesterolemia Primária**

#### **Monoterapia**

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

**Tabela 1: Resposta Média a EZETROL™ em Pacientes com Hipercolesterolemia Primária (Alteração % Média em Relação ao Período Basal)**

	Grupo de Tratamento	N	Col. Total	LDL-C	Apo B	TG <sup>a</sup>	HDL-C
<b>Estudo 1</b>	Placebo	205	+1	+1	-1	-1	-1
	EZETROL™	622	-12	-18	-15	-7	+1
<b>Estudo 2</b>	Placebo	226	+1	+1	-1	+2	-2
	EZETROL™	666	-12	-18	-16	-9	+1
<b>Dados combinados (Estudos 1 e 2)</b>	Placebo	431	0	+1	-2	0	-2
	EZETROL™	1.288	-13	-18	-16	-8	+1

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

### **Co-Administração com uma Vastatina**

#### *EZETROL™ Iniciado Concomitantemente com uma Vastatina*

Em quatro estudos multicêntricos, duplo-cegos, controlados com placebo, de 12 semanas de duração, que envolveram 1.187 pacientes com hipercolesterolemia, EZETROL™ 10 mg foi administrado isoladamente ou com várias doses de atorvastatina, sinvastatina, pravastatina ou lovastatina. Em geral, o efeito aumentado sobre a redução de LDL-C foi independente da dose ou vastatina específica utilizada. Além disso, a redução do LDL-C com EZETROL™ co-administrado com a dose mais baixa testada (10 mg) de qualquer uma das vastatinas foi semelhante ou maior que a redução do LDL-C observada com a dose mais alta testada da vastatina correspondente administrada isoladamente (Tabela 2).

**Tabela 2: Alteração % Média em Relação ao Período Basal na Concentração Plasmática do LDL-C Calculado para EZETROL™ Administrado com Vastatinas**

	<b>Estudo Atorvastatina</b>	<b>Estudo Sinvastatina</b>	<b>Estudo Pravastatina</b>	<b>Estudo Lovastatina</b>
<b>Placebo</b>	+4	-1	-1	0
<b>EZETROL™</b>	-20	-19	-20	-19
<b>Vastatina 10 mg</b>	-37	-27	-21	-20
<b>EZETROL™ + vastatina 10 mg</b>	-53	-46	-34	-34
<b>Vastatina 20 mg</b>	-42	-36	-23	-26
<b>EZETROL™ + vastatina 20 mg</b>	-54	-46	-40	-41
<b>Vastatina 40 mg</b>	-45	-38	-31	-30
<b>EZETROL™ + vastatina 40 mg</b>	-56	-56	-42	-46
<b>Vastatina 80 mg</b>	-54	-45	-	-
<b>EZETROL™ + vastatina 80 mg</b>	-61	-58	-	-
<b>Dados combinados: todas as doses de vastatinas</b>	-44	-36	-25	-25
<b>Dados combinados: todas as doses de EZETROL™ + vastatina</b>	-56	-51	-39	-40

Em uma análise combinada de EZETROL™ + todas as doses de vastatina, EZETROL™ exerceu efeito benéfico sobre o colesterol total, a Apo B, os TG e o HDL-C (Tabela 3).

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

	<b>C-total</b>	<b>Apo B</b>	<b>TG<sup>a</sup></b>	<b>HDL-C</b>
<b>EZETROL™ + atorvastatina</b>	-41	-45	-33	+7
<b>Atorvastatina isoladamente</b>	-32	-36	-24	+4
<b>EZETROL™ + sinvastatina</b>	-37	-41	-29	+9
<b>Sinvastatina isoladamente</b>	-26	-30	-20	+7
<b>EZETROL™ + pravastatina</b>	-27	-30	-21	+8
<b>Pravastatina isoladamente</b>	-17	-20	-14	+7
<b>EZETROL™ + lovastatina</b>	-29	-33	-25	+9
<b>Lovastatina isoladamente</b>	-18	-21	-12	+4

<sup>a</sup> Alteração % mediana

***EZETROL™ Adicionado à Terapia Preexistente com Vastatina***

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, de 8 semanas de duração, 769 pacientes com hipercolesterolemia que já recebiam monoterapia com vastatina e cujos níveis de LDL-C estavam fora das metas estabelecidas pelo National Cholesterol Education Program (NCEP) (meta de LDL-C de 100 a 160 mg/dL, dependendo das características no período basal) foram distribuídos de modo randômico para receber EZETROL™ 10 mg ou placebo, além da terapia já em andamento com vastatina.

Entre os pacientes que recebiam vastatina e cujos níveis de LDL-C estavam fora da meta no período basal (~82%), 72% e 19% dos pacientes distribuídos de modo randômico para EZETROL™ e placebo, respectivamente, atingiram a meta no final do estudo.

EZETROL™ adicionado à terapia preexistente com vastatina reduziu significativamente os níveis de colesterol total, LDL-C, Apo B e TG e aumentou o nível de HDL-C em comparação com o placebo (Tabela 4). As reduções de LDL-C foram uniformes entre todas as vastatinas.

**Tabela 4: Resposta Média à Adição de EZETROL™ à Terapia Preexistente com Vastatina<sup>a</sup> em Pacientes com Hipercolesterolemia (Alteração % Média em Relação ao Período Basal)**

<b>Tratamento (Dose Diária)</b>	<b>N</b>	<b>Col. total</b>	<b>LDL-C</b>	<b>Apo B</b>	<b>TG<sup>b</sup></b>	<b>HDL-C</b>
<b>Vastatina em andamento + placebo</b>	390	-2	-4 (-6 mg/dL <sup>c</sup> )	-3	-3	+1
<b>Vastatina em andamento +EZETROL™</b>	379	-17	-25 (-36 mg/dL <sup>c</sup> )	-19	-14	+3

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

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

<sup>c</sup> Alteração do LDL-C a partir do período basal (138 mg/dL e 139 mg/dL para vastatina + EZETROL™ e vastatina + placebo, respectivamente)

EZETROL™ ou placebo adicionados à terapia com vastatina reduziram a proteína C reativa em 10% ou 0% em relação ao período basal, respectivamente (valores medianos).

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

Em um estudo de desenho semelhante envolvendo 100 pacientes com hipercolesterolemia que recebiam 20 mg de sinvastatina e cujos níveis de LDL-C estavam fora da meta, a adição de EZETROL™ 10 mg associada à titulação das doses da sinvastatina em comparação com a titulação da sinvastatina isoladamente resultou em vantagens semelhantes às observadas no estudo da atorvastatina descrito acima. Por exemplo, foram obtidas diferenças significativas em relação à obtenção da meta de LDL-C (27% para EZETROL™ + sinvastatina vs. 3% para sinvastatina isoladamente) e às reduções de LDL-C (24% para EZETROL™ + sinvastatina vs. 11% para sinvastatina isoladamente).

#### Co-administração com fenofibrato

Em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, que envolveu pacientes com hiperlipidemia mista, 625 pacientes foram avaliados durante até 12 semanas e 576, durante até 1 ano. Os pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber placebo, EZETROL™ isoladamente, 160 mg de fenofibrato isoladamente ou EZETROL™ e 160 mg de fenofibrato. EZETROL™ co-administrado com fenofibrato reduziu significativamente o colesterol total, o LDL-C, a Apo B e o colesterol não-HDL em comparação com a monoterapia com fenofibrato. A redução porcentual dos TGs e o aumento porcentual do HDL-C obtidos pela co-administração de EZETROL™ com fenofibrato foram comparáveis aos observados com o fenofibrato administrado isoladamente (veja a tabela 5).

**Tabela 5: Resposta ao EZETROL™ e ao fenofibrato iniciados simultaneamente para pacientes com hiperlipidemia mista (alteração % média<sup>a</sup> em relação ao período basal, sem tratamento<sup>b</sup> na 12ª semana)**

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

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

<sup>b</sup> Período basal – sem medicamento redutor de lípidos

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

## Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

Foi conduzido um estudo para avaliar a eficácia de EZETROL™ no tratamento da HFHo. Nesse estudo duplo-cego, randômico, de 12 semanas de duração, foram admitidos 50 pacientes com diagnóstico clínico e/ou genotípico de HFHo, submetidos ou não à aferese concomitante de LDL, que já recebiam atorvastatina ou sinvastatina (40 mg). Os pacientes foram distribuídos de modo randômico para um de três grupos de tratamento: atorvastatina ou sinvastatina (80 mg), EZETROL™ 10 mg administrado com atorvastatina ou sinvastatina (40 mg), ou EZETROL™ 10 mg administrado com atorvastatina ou sinvastatina (80 mg). Os resultados são apresentados na Tabela 6. A co-administração de EZETROL™ e atorvastatina (40 mg ou 80 mg) ou sinvastatina (40 mg ou 80 mg) reduziu significativamente o LDL-C em comparação com a titulação da dose da sinvastatina ou da atorvastatina em monoterapia (de 40 mg para 80 mg).

**Tabela 6: Resposta Média a EZETROL™ em Pacientes com HFHo (Alteração % Média em Relação ao Período Basal)**

<b>Tratamento (Dose Diária)</b>	<b>N</b>	<b>LDL-C</b>
Atorvastatina (80 mg) ou sinvastatina (80 mg)	17	-7
EZETROL™ + atorvastatina (40 mg, 80 mg) ou sinvastatina (40 mg, 80 mg)	33	-21
Análise de subgrupo: EZETROL™ + atorvastatina (80 mg) ou sinvastatina (80 mg)	17	-27

## Sitosterolemia Homozigótica (Fitosterolemia)

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

As reduções dos níveis de sitosterol e de campesterol foram consistentes entre os pacientes que receberam EZETROL™ concomitantemente com sequestrantes de ácidos biliares (n= 8) e os pacientes que não receberam esses agentes (n= 21).

## INDICAÇÕES

### Hipercolesterolemia Primária

EZETROL™, administrado em associação com um inibidor da enzima HMG-CoA redutase (vastatina) ou isoladamente, é indicado como terapia adjuvante à dieta para a redução dos níveis elevados de colesterol total (C-total), de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), da apolipoproteína B (Apo B) e dos triglicérides (TG) e para aumentar o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar).

EZETROL™, administrado em combinação com o fenofibrato, é indicado como terapia adjuvante à dieta para a redução dos níveis elevados de colesterol total, de LDL-C, de ApoB e de colesterol não-HDL em pacientes com hiperlipidemia mista.

### **Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)**

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

### **Sitosterolemia Homozigótica (Fitosterolemia)**

EZETROL™ é 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.

Quando EZETROL™ for administrado com uma vastatina ou com fenofibrato, a bula desses medicamentos deverá ser consultada.

## **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

Mantenha o medicamento acondicionado na embalagem original e em temperatura abaixo de 30°C.

## **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**

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

A dose recomendada de EZETROL™ é de 10 mg uma vez ao dia, isoladamente, em associação com uma vastatina ou com fenofibrato. EZETROL™ 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 com idade  $\geq 10$  anos: não é necessário ajuste posológico (veja **Farmacocinética em Populações Especiais**).

Crianças com menos de 10 anos de idade: o tratamento com EZETROL™ 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 a ezetimiba não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9) ou grave (escore de Child-Pugh  $>9$ ) (veja **ADVERTÊNCIAS e Farmacocinética em Populações Especiais**).

### **Uso na Insuficiência Renal**

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

#### **Co-administração com Sequestrantes de Ácidos Biliares**

EZETROL™ deve ser administrado no mínimo duas horas antes ou no mínimo quatro horas depois da administração de sequestrantes de ácidos biliares.

### **ADVERTÊNCIAS**

**Quando EZETROL™ for administrado com uma vastatina ou com fenofibrato, a bula desses medicamentos deverá ser consultada.**

#### **Enzimas Hepáticas**

Em estudos controlados da co-administração de EZETROL™ e uma vastatina, foram observadas elevações consecutivas das transaminases ( $\geq 3x$  o limite superior da normalidade [LSN]). **Quando EZETROL™ 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).**

#### **Músculo esquelético**

Em estudos clínicos, não foi verificado excesso de miopatia ou rabdomiólise associado a EZETROL™ em comparação com o braço controle (placebo ou vastatina isoladamente). Entretanto, miopatia e rabdomiólise são reações adversas conhecidas das vastatinas e de outros fármacos redutores de lipídeos. Em estudos clínicos, a incidência de CPK  $> 10$  vezes o LSN (Limite Superior da Normalidade) foi de 0,2% para EZETROL™ versus 0,1% para o placebo, e de 0,1% para EZETROL™ co-administrado com uma vastatina versus 0,4% para as vastatinas isoladamente.

Na experiência pós-comercialização com EZETROL™, foram relatados casos de miopatia e rabdomiólise independentemente da causalidade. A maioria dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise estava tomando uma vastatina antes de iniciar o tratamento com EZETROL™. No entanto, a rabdomiólise foi relatada muito raramente na monoterapia com EZETROL™ e muito raramente com a adição de EZETROL™ a agentes conhecidos por estarem associados ao risco aumentado de rabdomiólise. Todos os pacientes que iniciam a terapia com EZETROL™ devem ser alertados do risco de miopatia e que devem relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. EZETROL™ e qualquer vastatina que o paciente esteja tomando concomitantemente devem ser imediatamente descontinuados se houver suspeita ou for comprovada a miopatia. A presença destes sintomas e um nível de creatina fosfoquinase (CPK)  $> 10$  vezes o Limite Superior da Normalidade indica miopatia.

#### **Insuficiência Hepática**

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

#### **Fibratos**

A co-administração de ezetimiba com outros fibratos, exceto com o fenofibrato, não foi estudada. Portanto, **a co-administração de EZETROL™ e fibratos (exceto o fenofibrato) não é recomendada** (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

#### **Fenofibrato**

Se houver suspeita de coledolitíase em um paciente recebendo EZETROL™ e fenofibrato, a vesícula biliar deve ser examinada e a prescrição de outro tratamento redutor de colesterol deve ser considerada (veja **REAÇÕES ADVERSAS** e a bula do fenofibrato).

### **Ciclosporina**

Deve-se ter cautela ao prescrever ezetimiba para pacientes que estejam utilizando ciclosporina; as concentrações de ciclosporina devem ser monitoradas nesses pacientes (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

### **Varfarina**

Se EZETROL™ for acrescentado à terapia com varfarina ou outro anticoagulante cumarínico, a Razão Normalizada Internacional (*International Normalized Ratio* - INR) deve ser adequadamente monitorada (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

### **Gravidez**

**Categoria de Risco de Gravidez: C**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

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

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

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

### **Nutrizes**

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

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

### **Pacientes Idosos**

As concentrações plasmáticas da ezetimiba total são, aproximadamente, 2 vezes mais elevadas nos indivíduos idosos ( $\geq 65$  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 que recebem EZETROL™. Não é necessário, portanto, ajuste posológico para pacientes idosos.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

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

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

**Fibratos:** a segurança e a eficácia da co-administração de ezetimiba e fenofibrato foram avaliadas em um estudo clínico (veja **REAÇÕES ADVERSAS e RESULTADOS DE EFICÁCIA, Co-Administração com fenofibrato**); a co-administração da ezetimiba com outros fibratos não foi estudada. Os fibratos podem aumentar a excreção biliar de colesterol, levando à colelitíase. Em um estudo pré-clínico conduzido em cães, a 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 EZETROL™ com fibratos (exceto com o fenofibrato) não é recomendada até que o uso em pacientes seja estudado.

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

**Genfibrozila:** em um estudo farmacocinético, a administração concomitante de genfibrozila aumentou as concentrações de ezetimibe total em aproximadamente 1,7 vezes. Esse aumento não foi considerado clinicamente significativo. Não estão disponíveis dados clínicos.

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

**Varfarina:** A administração concomitante de ezetimiba (10 mg em dose única diária) não apresentou um efeito significativo sobre a biodisponibilidade da varfarina e sobre o tempo de protrombina em um estudo de doze adultos saudáveis do sexo masculino. Houve relatos pós-comercialização de Razão Normalizada Internacional (INR) aumentada em pacientes que tenham EZETROL™ adicionado à varfarina. A maioria destes pacientes também estava recebendo outros medicamentos (veja **ADVERTÊNCIAS**).

## REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos de 8 a 14 semanas de duração, nos quais EZETROL™ 10 mg/dia foi administrado isoladamente, com uma vastatina ou com fenofibrato para 3.551 pacientes, demonstraram que: EZETROL™ 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 EZETROL™ foi semelhante àquela relatada com o placebo e a taxa de descontinuação por experiências adversas foi comparável entre EZETROL™ e o placebo.

A seguir, as experiências adversas comuns ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) relacionadas à medicação, relatadas por pacientes que utilizavam EZETROL™ isoladamente (n= 1.691), co-administrado com uma vastatina (n= 1.675) ou co-administrado com fenofibrato (n= 185):

EZETROL™ administrado isoladamente: cefaléia; dor abdominal, diarreia.

EZETROL™ co-administrado com uma vastatina: cefaléia, fadiga; dor abdominal, constipação, diarreia, flatulência, náuseas; aumento de ALT, aumento de AST; mialgia.

EZETROL™ co-administrado com fenofibrato: dor abdominal

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

<sup>+</sup> LSN = limite superior da normalidade

### Valores Laboratoriais

Em estudos clínicos controlados utilizando-se monoterapia, a incidência de aumentos clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST  $\geq 3x$  LSN, consecutivas) foi semelhante entre EZETROL™ (0,5%) e placebo (0,3%). Em estudos utilizando-se co-administração, a incidência foi de 1,3% para pacientes que receberam EZETROL™ em combinação com uma vastatina e de 0,4% para pacientes que receberam 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 **ADVERTÊNCIAS**).

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

### Experiência Pós-comercialização

Após a comercialização foram relatadas as seguintes reações adversas em pacientes que utilizavam EZETROL™ e vastatina, independentemente da determinação da causalidade: reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, erupções cutâneas, e urticária; artralgia; mialgia; aumento de CPK; elevações das transaminases hepáticas; hepatite, trombocitopenia; pancreatite, náuseas; colelitíase; colecistite; e, muito raramente, miopatia/rabdomiólise (veja **ADVERTÊNCIAS**).

## **SUPERDOSE**

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

## **ARMAZENAGEM**

Mantenha o medicamento acondicionado na embalagem original e em temperatura abaixo de 30°C.

**"Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico".**

## **“VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA”**

Número de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Registro MS - 1.0029.0076

Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Produzido por:

**Schering-Plough Products**

Pridco Industrial Park

State Road 183

Las Piedras, Puerto Rico 00771

Embalado por:

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

Avenida 16 de septiembre, 301

16090 - Xochimilco, México, D.F.

Importado por:

**Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.**

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

CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

WPC 072005

™ Marca registrada de MSP Singapore Company, LLC.

MSD *On Line* 0800-0122232

E-mail: [online@merck.com](mailto:online@merck.com)

[www.msdonline.com.br](http://www.msdonline.com.br)