

**VYTORIN™  
(ezetimiba/sinvastatina)**

**Identificação do Medicamento**

**O que é VYTORIN™?**

VYTORIN™ é um medicamento para diminuir os níveis sanguíneos de colesterol total, LDL-colesterol (mau colesterol) e substâncias gordurosas denominadas triglicérides. Além disso, VYTORIN™ aumenta os níveis do HDL-colesterol (bom colesterol). É prescrito para pacientes que não conseguem controlar seus níveis de colesterol apenas com dieta. Você deve manter uma dieta redutora de colesterol enquanto estiver tomando esse medicamento.

VYTORIN™ é apresentado na forma de comprimidos em caixas com 14 e 28 comprimidos contendo:

- 10 mg de ezetimiba e 10 mg de sinvastatina - VYTORIN™ 10/10
- 10 mg de ezetimiba e 20 mg de sinvastatina - VYTORIN™ 10/20
- 10 mg de ezetimiba e 40 mg de sinvastatina - VYTORIN™ 10/40
- 10 mg de ezetimiba e 80 mg de sinvastatina - VYTORIN™ 10/80

Cada comprimido contém os seguintes componentes inativos: hidroxianisol butilado, ácido cítrico monoidratado, croscarmelose sódica, hidroxipropilmetilcelulose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina e propilgalato.

**USO ADULTO**

**Informações ao Paciente**

**Como este medicamento funciona?**

VYTORIN™ age de duas maneiras para reduzir o colesterol: reduz o colesterol que é absorvido no trato digestivo e o colesterol que é produzido pelo próprio organismo. VYTORIN™ não ajuda você a emagrecer.

**Por que este medicamento foi indicado?**

Seu médico lhe prescreveu VYTORIN™ para reduzir a quantidade de colesterol e triglicérides presentes no seu sangue. O colesterol é uma das várias substâncias gordurosas que podem ser encontradas na corrente sanguínea. Seu colesterol total é composto, principalmente, de LDL-colesterol e HDL-colesterol.

O LDL-colesterol é comumente chamado de “mau” colesterol porque pode se acumular nas paredes das suas artérias e formar uma placa, o que pode causar um estreitamento da artéria, e desse modo, retardar ou bloquear o fluxo sanguíneo para órgãos vitais como o coração e o cérebro. Esse bloqueio do fluxo sanguíneo pode resultar em um ataque cardíaco ou em um acidente vascular cerebral.

O HDL-colesterol é comumente chamado de “bom” colesterol porque ajuda a evitar que o mau colesterol se acumule nas artérias e, desse modo, protege contra doença cardíaca.

Os triglicérides são outra forma de gordura no sangue que pode aumentar o risco de doença cardíaca.

### **De que maneira o colesterol alto pode ser tratado?**

Há duas maneiras de se tratar o colesterol alto:

**Alterações no estilo de vida** – inclui dieta redutora de colesterol, aumento da atividade física e controle do peso.

**Medicamento** – os medicamentos redutores de colesterol são utilizados juntamente com as alterações do estilo de vida para ajudar a diminuir o colesterol. Seu médico prescreveu VYTORIN™ para ajudar a diminuir o seu colesterol.

### **O que eu devo saber antes e durante o tratamento com VYTORIN™?**

É importante que você continue tomando VYTORIN™ diariamente, conforme prescrito pelo seu médico.

Mesmo que você esteja tomando medicamento para tratar o colesterol alto, é importante fazer o exame de colesterol regularmente. Você deve conhecer os seus níveis de colesterol e as metas apropriadas para você.

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

#### **Quem não deve tomar VYTORIN™?**

Pacientes que:

- são hipersensíveis (alérgicos) a ezetimiba, sinvastatina ou a qualquer outro componente dos comprimidos de VYTORIN™
- tem doenças ativas do fígado
- estão grávidas ou amamentando

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

##### **Gravidez**

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

Se você engravidar enquanto estiver tomando VYTORIN™ interrompa o tratamento e fale com seu médico imediatamente.

##### **Amamentação:**

Não tome VYTORIN™ se você estiver amamentando.

### **O que devo informar ao meu médico antes de tomar VYTORIN™?**

Informe ao seu médico sobre outros medicamentos que estiver tomando ou que planeja tomar, incluindo os que são vendidos sem receita. Informe também sobre qualquer problema de saúde (incluindo doença ou problemas no fígado) ou alergias que você tem ou já teve.

Informe seu médico se você consome quantidades consideráveis de álcool ou se já teve doença do fígado.

**Procure seu médico imediatamente se você apresentar dor, dolorimento ou fraqueza musculares sem uma razão evidente (por exemplo, dor causada por exercício físico). Em**



**raras ocasiões, problemas musculares podem ser graves, incluindo destruição de músculos, o que causa problemas nos rins.**

O risco de destruição do músculo é maior com doses mais altas de VYTORIN™.

O risco de destruição de músculo é maior em pacientes com problemas nos rins.

### **Uso em idosos**

Não há precauções especiais.

### **Uso em crianças**

VYTORIN™ não é recomendado para crianças.

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

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

O risco de problemas musculares pode aumentar quando VYTORIN™ é tomado ao mesmo tempo com qualquer um dos medicamentos relacionados abaixo (veja **Quais efeitos adversos VYTORIN™ pode causar?**). Portanto é particularmente importante informar ao seu médico se você estiver tomando:

- ciclosporina
- agentes antifúngicos (como itraconazol ou cetoconazol)
- derivados do ácido fibríco (como genfibrozila e bezafibrato)
- os antibióticos eritromicina e claritromicina
- inibidores da protease do HIV (como indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir)
- o antidepressivo nefazodona
- amiodarona (um medicamento usado para tratar irregularidades do ritmo do coração)
- verapamil ou diltiazem (medicamentos usados para tratar hipertensão, angina ou outras doenças do coração)
- doses elevadas ( $\geq 1$  g/dia) de niacina ou de ácido nicotínico

Também é importante informar ao seu médico se você estiver tomando anticoagulantes (medicamentos que evitam a formação de coágulos sanguíneos, como varfarina, femprocumona) ou fenofibrato, um outro derivado do ácido fibríco.

Você deve sempre informar ao seu médico todos os medicamentos que está tomando ou que planeja tomar, incluindo os que são vendidos sem receita.

### **Posso dirigir ou operar máquinas enquanto estiver tomado VYTORIN™ ?**

Não se espera que VYTORIN™ interfira com sua capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

**Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.**

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

### **Como devo usar este medicamento?**

**Siga a orientação 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 o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

Os comprimidos são brancos em formato de cápsula e contêm as seguintes inscrições, dependendo das concentrações de VYTORIN™:

- VYTORIN™ 10/10: 311
- VYTORIN™ 10/20: 312
- VYTORIN™ 10/40: 313
- VYTORIN™ 10/80: 315

- Tome diariamente um comprimido de VYTORIN™ 10/10, 10/20, 10/40, ou 10/80 por via oral, à noite.
- Tome VYTORIN™ com ou sem alimentos.
- Se o seu médico prescreveu VYTORIN™ com colestiramina (um seqüestrante dos ácidos biliares) ou com qualquer outro seqüestrante de ácidos biliares, VYTORIN™ deve ser tomado, pelo menos 2 horas antes ou 4 horas depois de tomar o seqüestrante de ácidos biliares.
- VYTORIN™ deve ser tomado conforme orientação do seu médico. Continue tomando os outros medicamentos para redução de colesterol a menos que o seu médico lhe oriente a interromper.

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

Tente tomar VYTORIN™ conforme prescrito. Entretanto, se você não tomar uma dose, apenas reinicie o esquema normal de um comprimido por dia.

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

**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.**

Em estudos clínicos, VYTORIN™ foi geralmente bem tolerado. Os efeitos adversos foram normalmente leves, temporários e semelhantes no tipo e na freqüência aos de pacientes que receberam apenas ezetimiba ou sinvastatina.

Os efeitos adversos mais comuns relatados foram: tontura, dor de cabeça, dores musculares (veja **O que devo dizer para o meu médico antes de tomar VYTORIN™?**) e cansaço ou fraqueza incomuns.

Além disso, os seguintes efeitos adversos foram relatados com o uso de comprimidos de ezetimiba ou de sinvastatina (os dois princípios ativos existentes no comprimido de VYTORIN™):

- reações alérgicas, incluindo inchaço da face, dos lábios, da língua e/ou da garganta que podem causar dificuldade para respirar ou engolir (o que pode exigir tratamento imediato) e erupções na pele.

Converse com seu médico sempre que apresentar um problema de saúde que considere relacionado ao VYTORIN™.

Se VYTORIN™ foi prescrito para você, seu médico pode solicitar exames de sangue de rotina para verificar o funcionamento do seu fígado antes e depois do início do tratamento.

#### **O que fazer se alguém tomar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?**

Tome VYTORIN™ conforme prescrito pelo seu médico. Se tomar uma quantidade de VYTORIN™ maior do que a prescrita, procure o seu médico.

### **Onde e como devo guardar este medicamento?**

Mantenha em temperatura de até 30°C; as variações normais da temperatura, próprias do clima, são toleradas. Mantenha a embalagem hermeticamente fechada.

Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem. Os primeiros dois dígitos indicam o mês e os dois últimos, o ano.

Nunca use medicamento com prazo de validade vencido. Além de não obter o efeito desejado, pode prejudicar a sua saúde.

## **Informações ao profissional de saúde**

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

VYTORIN™ 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. VYTORIN™ contém ezetimiba e sinvastatina, dois compostos redutores de lípides com mecanismos de ação complementares. VYTORIN™ reduz o colesterol total, a LDL-C, a Apo B, os TGs e o colesterol não-HDL elevados e aumenta a HDL-C por meio da dupla inibição da síntese e da absorção do colesterol.

#### ***Ezetimiba***

A ezetimiba inibe a absorção intestinal do colesterol; é ativa por via oral e seu mecanismo de ação difere do de outras classes de compostos redutores do colesterol (por exemplo, das vastatinas, dos sequestrantes de ácidos biliares [resinas], dos derivados do ácido fíbrico e fitostanóis).

A ezetimiba localiza-se na borda em escova dos enterócitos do intestino delgado, onde inibe a absorção do colesterol, diminuindo assim a oferta de colesterol do intestino para o fígado; as vastatinas reduzem a síntese hepática do colesterol e juntos, esses mecanismos distintos propiciam redução complementar do colesterol. O mecanismo de ação molecular não é inteiramente compreendido.

Em um estudo clínico com duração de 2 semanas que envolveu 18 pacientes hipercolesterolêmicos, VYTORIN™ 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 do colesterol. A ezetimiba inibiu a absorção do [<sup>14</sup>C]-colesterol sem afetar a absorção dos triglicérides, 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 β-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 as concentrações normal e elevada de LDL-C. 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 (VLDL-C) e a indução do receptor de LDL, o que leva à redução da produção e ao aumento do catabolismo do LDL-C. A apolipoproteína B também baixa consideravelmente durante o tratamento com sinvastatina. Além disso, a sinvastatina aumenta moderadamente o HDL-C e reduz os TGs plasmáticos. Como resultado dessas alterações, as razões de colesterol total para HDL-C e de LDL-C para HDL-C 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 ( $C_{máx}$ ) 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, uma vez que o composto é praticamente insolúvel em meios aquosos apropriados para injeção.

A administração concomitante de alimentos (com altos teores de gorduras 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, o perfil plasmático dos inibidores total e ativo não foi afetado 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 de seres humanos em 99,7% e 88% a 92%, respectivamente.

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

A farmacocinética de doses única e múltipla de sinvastatina não mostrou acúmulo do medicamento após a administração múltipla. Em todos os estudos de farmacocinética acima, 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. Conseqüentemente, a disponibilidade do fármaco ativo na circulação sistêmica é baixa após uma injeção intravenosa do metabólito beta-hidroxiácido e sua meia-vida média é de 1,9 hora.

## Eliminação

**Ezetimiba:** após administração oral de 20 mg de [<sup>14</sup>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. A experiência clínica em pacientes pediátricos e adolescentes (idades entre 9 e 17 anos) foi limitada aos pacientes com HFHo ou sitosterolemia homozigótica.

### 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 VYTORIN<sup>™</sup>.

### Insuficiência hepática

Após dose única de 10 mg de ezetimiba, a área sob a curva (AUC) média para a ezetimiba total aumentou em, aproximadamente 1,7 vez em pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5 ou 6) em comparação com indivíduos saudáveis. Em um estudo com duração de 14 dias no qual se administraram doses múltiplas (10 mg diariamente) a pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9), a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 4 vezes no 1º dia e no 14º dia, em comparação com o observado em indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve. Uma vez que os efeitos da exposição aumentada à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (escore de Child-Pugh > 9) são desconhecidos, a ezetimiba não é recomendada para esses pacientes (veja **ADVERTÊNCIAS**).

### Insuficiência renal

#### **Ezetimiba**

Após administração de uma única dose de 10 mg de ezetimiba a pacientes com doença renal grave (n= 8; ClCr médio ≤ 30 mL/min), 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 duas vezes mais altas que as de voluntários saudáveis.

### **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 tratados com ezetimiba.

### **Raça**

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

## **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 DL<sub>50</sub> oral da sinvastatina em camundongos é de aproximadamente 3,8 g/kg e, em ratos, é de aproximadamente 5 g/kg.

### **Toxicidade Crônica**

#### **VYTORIN™**

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 vastatinas 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 cataratas 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 a sinvastatina.

Em dois estudos de segurança em cães com a 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 a 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 tireóide 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 a sinvastatina.

Os dados desse 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 (p. ex., esôfago e junção ano-retal 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 tireóide; entretanto, esse fato é compatível com o achado prévio de que esta é uma resposta específica da espécie, sem implicações para os seres humanos.

## **Mutagenese**

**VYTORIN™**



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 mono-filamentar 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**

##### **VYTORIN™**

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 a ezetimiba (1.000 mg/kg;  $\geq 146$  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  $\geq 246$  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) específicas 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.

#### **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em estudos clínicos controlados, VYTORIN™ reduziu significativamente o colesterol total, o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), a apolipoproteína B (Apo B), os triglicérides (TG) e o colesterol não ligado a lipoproteína de alta densidade (não-HDL-C) e aumentou o colesterol ligado a lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia.



## Hipercolesterolemia Primária

### VYTORIN™

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 a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a VYTORIN™ 10/10, 10/20, 10/40 e 10/80.

Quando os pacientes que receberam VYTORIN™ foram comparados aos que receberam todas as doses de sinvastatina, VYTORIN™ reduziu significativamente o colesterol total, o LDL-C, a Apo B, os TGs, o colesterol não-HDL-C e a proteína C-reativa. Os efeitos de VYTORIN™ no HDL-C foram semelhantes aos observados com a sinvastatina. Uma análise adicional mostrou que VYTORIN™ aumentou significativamente o HDL-C em comparação com o placebo (veja Tabela 1).

Tabela 1  
Resposta a VYTORIN™ em Pacientes com Hipercolesterolemia Primária  
(Alteração Porcentual Média<sup>a</sup> em Relação ao Período Basal<sup>b</sup> sem Tratamento)

Tratamento (Dose Diária)	N	Colesterol total	LDL- C	Apo B	HDL-C	TG <sup>a</sup>	Não- HDL-C
Dados agrupados (Todas as doses de VYTORIN™) <sup>c</sup>	353	-38	-53	-42	+8	-28	-49
Dados agrupados (Todas as doses de sinvastatina) <sup>c</sup>	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
VYTORIN™ 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

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

<sup>b</sup> Período basal - sem hipolipemiante

<sup>c</sup> Doses agrupadas de VYTORIN™ (10/10-10/80) reduziram significativamente o colesterol total, o LDL-C, a apo B, os TGs, e o colesterol não-HDL em comparação com a sinvastatina e aumentaram significativamente o HDL-C em comparação com o placebo.

Em um estudo com desenho semelhante, os resultados para todos os parâmetros lipídicos foram, em geral, consistentes. Em uma análise agrupada desses dois estudos, a resposta dos lípides a VYTORIN™ 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 NCEP ATP III e LDL-C  $\geq 130$  mg/dL foram distribuídos de modo randômico para quatro grupos de tratamento: administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a VYTORIN™ (10/10, 10/20 e 10/40) ou 20 mg de sinvastatina. A dose de sinvastatina dos pacientes que não atingiram LDL-C < 100 mg/dL foi titulada com intervalos de 6 semanas para uma dose máxima de 80 mg. Na 5ª semana as reduções de LDL-C com VYTORIN™ 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 VYTORIN™ 10/10, 10/20 ou 10/40 atingiram a meta de LDL-C em comparação aos que receberam 20 mg de sinvastatina (veja Tabela 2). Os resultados em termos de redução do LDL-C e de porcentagem de pacientes que atingiram a meta de LDL-C na 5ª semana foram consistentes com os resultados obtidos no final do estudo (23ª semana).

Tabela 2  
Resposta a VYTORIN™, após 5 Semanas, em Pacientes com DAC ou Equivalentes de Risco de DAC e LDL-C  $\geq 130$  mg/dL

	Sinvastatina 20 mg	VYTORIN™ 10/10	VYTORIN™ 10/20	VYTORIN™ 10/40
N	253	251	109	97
Alteração porcentual do LDL-C	-38	-47	-53	-59
Porcentagem que atingiu a meta de LDL-C	46	75	83	88

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 LDL-C do NCEP ATP III, foram distribuídos de modo randômico para receber a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a VYTORIN™ (10/10 e 10/20) ou 10 mg de atorvastatina. Nos três grupos de tratamento, a dose da vastatina foi titulada com intervalos de 6 semanas até 80 mg. A cada comparação de dose pré-especificada, VYTORIN™ causou reduções maiores de LDL-C em comparação à atorvastatina (veja Tabela 3).

Tabela 3  
Resposta a VYTORIN™ e a Atorvastatina em Pacientes com Hipercolesterolemia Primária  
(Alteração porcentual média<sup>a</sup> em relação ao período basal<sup>b</sup> sem tratamento)

Tratamento	N	Total C	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG <sup>a</sup>	Não-HDL- C
<b>6º Semana</b>							
Atorvastatina 10 mg <sup>c</sup>	262	-28	-37	-32	+5	-23	-35
VYTORIN™ 10/10 <sup>d</sup>	263	-34 <sup>f</sup>	-46 <sup>f</sup>	-38 <sup>f</sup>	+8 <sup>f</sup>	-26	-43 <sup>f</sup>
VYTORIN™ 10/20 <sup>e</sup>	263	-36 <sup>f</sup>	-50 <sup>f</sup>	-41 <sup>f</sup>	+10 <sup>f</sup>	-25	-46 <sup>f</sup>
<b>12º Semana</b>							
Atorvastatina 20 mg	246	-33	-44	-38	+7	-28	-42
VYTORIN™ 10/20	250	-37 <sup>f</sup>	-50 <sup>f</sup>	-41 <sup>f</sup>	+9	-28	-46 <sup>f</sup>
VYTORIN™ 10/40	252	-39 <sup>f</sup>	-54 <sup>f</sup>	-45 <sup>f</sup>	+12 <sup>f</sup>	-31	-50 <sup>f</sup>
<b>18º Semana</b>							
Atorvastatina 40 mg	237	-37	-49	-42	+8	-31	-47
VYTORIN™ 10/40 <sup>g</sup>	482	-40 <sup>f</sup>	-56 <sup>f</sup>	-45 <sup>f</sup>	+11 <sup>f</sup>	-32	-52 <sup>f</sup>
<b>24º Semana</b>							
Atorvastatina 80 mg	228	-40	-53	-45	+6	-35	-50
VYTORIN™ 10/80 <sup>g</sup>	459	-43 <sup>f</sup>	-59 <sup>f</sup>	-49 <sup>f</sup>	+12 <sup>f</sup>	-35	-55 <sup>f</sup>

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

<sup>b</sup> Período basal - sem hipolipemiante

<sup>c</sup> Atorvastatina: dose inicial de 10 mg titulada para 20 mg, 40 mg e 80 mg nas 6º, 12º, 18º e 24º semanas

<sup>d</sup> VYTORIN™: dose inicial de 10/10 titulada para 10/20, 10/40 e 10/80 nas 6º, 12º, 18º e 24º Semanas

<sup>e</sup> VYTORIN™: dose inicial de 10/20 titulada para 10/40, 10/40 e 10/80 nas 6º, 12º, 18º e 24º Semanas

<sup>f</sup> p ≤ 0,05 para a diferença com atorvastatina na semana especificada

<sup>g</sup> Dados agrupados para doses comuns de VYTORIN™ nas 18º e 24º semanas

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 LDL-C (2,6 a 4,1 mmol/L [100 a 160 mg/dL] dependendo das características no período basal) do Programa Nacional de Educação Sobre Colesterol (NCEP) foram distribuídos de modo randômico para receber 10 mg de ezetimiba ou placebo, além da terapia com sinvastatina já em andamento. Entre os pacientes em uso de sinvastatina e que não haviam atingido as metas de LDL-C no período basal (~80%), significativamente mais pacientes distribuídos de modo randômico para a ezetimiba co-administrada com a sinvastatina atingiram as metas de LDL-C no final do estudo em comparação com os pacientes distribuídos de modo randômico para o placebo: 76% e 21,5%, respectivamente. As reduções de LDL-C correspondentes para ezetimiba ou placebo co-administrados com a sinvastatina também foram significativamente diferentes (27% ou 3%, respectivamente). Além disso, a co-administração de ezetimiba e sinvastatina diminuiu significativamente o colesterol total, a Apo B e os TGs em relação à co-administração de placebo e sinvastatina.

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, com duração de 24 semanas, 214 pacientes com diabetes melito tipo 2 tratados com tiazolidinedionas (rosiglitazona ou pioglitazona) durante 3 meses, no mínimo, e 20 mg de sinvastatina durante 6 semanas, no mínimo, com LDL-C médio de 93 mg/dl, foram distribuídos de modo randômico para receber 40 mg de sinvastatina ou os princípios ativos equivalentes a VYTORIN™ 10/20 co-administrados.

VYTORIN™ 10/20 foi significativamente mais eficaz do que a duplicação da dose de sinvastatina para 40 mg na redução adicional do LDL-C (-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 HDL-C e os TG não foram significativamente diferentes entre os dois grupos de tratamento. Os resultados não foram afetados pelo tipo de tiazolidinediona utilizada.

### **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 LDL-C (19%), a Apo B (14%) e os TGs (8%) e aumentou o HDL-C (3%) em comparação com o placebo. A redução de LDL-C foi consistente em relação à idade, sexo, raça e LDL-C no período basal. Além disso, a ezetimiba não exerceu efeito nas concentrações plasmáticas das vitaminas lipossolúveis A, D e E, e no tempo de protrombina e não afetou a produção de corticosteróides pelas supra-renais.

### **Sinvastatina**

VYTORIN<sup>™</sup> contém sinvastatina. Em dois estudos clínicos de grande porte, controlados com placebo, o estudo 4S - Estudo Escandinavo de Sobrevida com a Sinvastatina (N= 4.444 pacientes) e o estudo HPS - Estudo de Proteção do Coração (N= 20.536 pacientes), os efeitos do tratamento com a sinvastatina foram avaliados em pacientes sob alto risco de eventos coronarianos por doença coronariana, 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 reduzir 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 com VYTORIN<sup>™</sup> na morbimortalidade cardiovascular, 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, com 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 LDL-C em 13% a partir do período basal com 40 mg de sinvastatina. A co-administração de ezetimiba e sinvastatina equivalente a VYTORIN<sup>™</sup> (10/40 e 10/80 agrupados, n= 9), reduziu o LDL-C em 23% em relação ao período basal com 40 mg de sinvastatina. Nos pacientes que receberam a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a VYTORIN<sup>™</sup> (10/80, n= 5), houve redução de 29% do LDL-C em relação ao período basal com 40 mg de sinvastatina.

## **INDICAÇÕES**

### **Hipercolesterolemia Primária**

VYTORIN<sup>™</sup> é indicado como terapia adjuvante à dieta para reduzir níveis elevados de colesterol total, colesterol ligado a lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B), triglicérides (TG) e colesterol não ligado a lipoproteína de alta densidade (não-HDL-C) e para aumentar os níveis de colesterol ligado a lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou hiperlipidemia mista.

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

VYTORIN<sup>™</sup>, é indicado para reduzir os níveis elevados de colesterol total e de LDL-C em pacientes com HFHo. Os pacientes também podem receber tratamentos adjuvantes (p. ex., aférese de LDL).

## **CONTRA-INDICAÇÕES**

- Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer dos excipientes.
- Hepatopatia ativa ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas.
- Gravidez e lactação (veja **ADVERTÊNCIAS, Gravidez e Lactação**).

## **CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO**

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



## POSOLOGIA

O paciente deve iniciar uma dieta redutora de colesterol padrão antes de receber VYTORIN™ e deve mantê-la durante o tratamento com VYTORIN™. A posologia deve ser individualizada de acordo com o nível basal de LDL-C, a meta de tratamento recomendada e a resposta do paciente. VYTORIN™ deve ser tomado em dose única diária à noite, com ou sem alimentos.

A variação posológica é de 10/10 mg/dia até 10/80 mg/dia. A dose inicial usual recomendada é de 10/20 mg/dia. O início da terapia com 10/10 mg/dia pode ser considerado para pacientes que requeiram redução menos agressiva do LDL-C. Os pacientes que necessitam de reduções maiores (acima de 55%) podem iniciar o tratamento com 10/40 mg/dia. Os níveis lipídicos podem ser analisados depois de 2 semanas, ou mais, a partir do início ou da titulação da dose de VYTORIN™ e a posologia pode ser ajustada, se necessário.

### **Posologia para Pacientes com Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica**

A posologia recomendada para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 10/40 mg/dia ou 10/80 mg/dia de VYTORIN™ à noite. Para esses pacientes, VYTORIN™ deve ser usado como adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (p. ex., aférese de LDL) ou quando esses tratamentos não estiverem disponíveis.

### **Uso em Idosos**

Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (**veja Características em Pacientes [Populações Especiais]**).

### **Uso em Pacientes Pediátricos**

O tratamento com VYTORIN™ 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 VYTORIN™ não é recomendado para pacientes com disfunção hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9) ou grave (escore de Child-Pugh > 9) (**veja ADVERTÊNCIAS e 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  $\leq 30$  mL/min) for considerado necessário, posologias superiores a 10/10 mg/dia devem ser implementadas com cautela (**veja Características em Pacientes [Populações Especiais]**).

### **Administração concomitante com outros medicamentos**

VYTORIN™ deve ser administrado  $\geq 2$  horas antes ou  $\geq 4$  horas após a administração de um sequestrante de ácidos biliares.

Em pacientes que estão tomando ciclosporina ou  $\geq 1$  g/dia de niacina concomitantemente a VYTORIN™, a dose de VYTORIN™ não deve exceder 10/10 mg/dia (**veja ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

A dose de VYTORIN™ não deve exceder 10/20 mg/dia para pacientes que estiverem tomando amiodarona ou verapamil concomitantemente (**veja ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

## ADVERTÊNCIAS

### **Miopatia/Rabdomiólise**

A sinvastatina, a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, ocasionalmente provoca miopatia que se manifesta como dor, dolorimento 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 mioglobínúria, raramente levando a óbito. O risco de miopatia é aumentado por níveis elevados de atividade inibitória da HMG-CoA redutase no plasma.

• **VYTORIN™ contém sinvastatina, portanto o risco de miopatia/rabdomiólise aumenta com o uso concomitante de VYTORIN™ e:**

- **inibidores potentes do CIP3A4**: ciclosporina, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona, particularmente com doses mais altas de VYTORIN™ (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- **outros medicamentos: genfibrozila e outros fibratos ou doses  $\geq$  1 g/dia de niacina particularmente com doses mais altas de VYTORIN™** (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- **Amiodarona ou verapamil com doses mais altas de VYTORIN™** (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Foi relatada miopatia em 6% dos pacientes que receberam 80 mg de sinvastatina e amiodarona em um estudo clínico em andamento.

- **Diltiazem**: pacientes tratados com diltiazem e VYTORIN™ 10/80 concomitantemente apresentam risco ligeiramente aumentado de miopatia. Em estudos clínicos, o risco de miopatia em pacientes que tomaram 40 mg de sinvastatina e diltiazem foi semelhante ao dos pacientes que tomaram 40 mg de sinvastatina sem diltiazem (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

• **O risco de miopatia/rabdomiólise é relacionado à dose de sinvastatina.** Em estudos clínicos nos quais os pacientes foram cuidadosamente monitorados e algumas medicações que interagem com a sinvastatina foram excluídas, a incidência foi de aproximadamente 0,03% com 20 mg, 0,08% com 40 mg e 0,4% com 80 mg.

**Conseqüentemente:**

1. **O uso concomitante de VYTORIN™ com itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona deve ser evitado.** Se o tratamento com itraconazol, cetoconazol, eritromicina ou claritromicina for inevitável, o tratamento com VYTORIN™ deverá ser interrompido. O uso concomitante de outros medicamentos cujos efeitos inibitórios no citocromo CIP3A4 são potentes em doses terapêuticas deve ser evitado a menos que os benefícios do tratamento combinado superem o risco aumentado.

2. Há aumento do risco de miopatia quando a sinvastatina e a genfibrozila ou outros fibratos são usados concomitantemente; a segurança e a eficácia da ezetimiba administrada com fibratos não foram estabelecidas. Portanto, o uso concomitante de VYTORIN™ e fibratos deve ser evitado (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

3. **A dose de VYTORIN™ não deve exceder 10/10 mg ao dia para pacientes que estiverem recebendo concomitantemente ciclosporina ou 1 g/dia ou mais de niacina. O uso combinado de VYTORIN™ com esses agentes deve ser evitado a menos que os benefícios possam superar os riscos aumentados dessas combinações de medicamentos e deve-se ter cautela ao iniciar VYTORIN™ para pacientes que estejam recebendo ciclosporina** (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

4. **A dose de VYTORIN™ não deve exceder 10/20 mg/dia ao dia para pacientes que estejam recebendo concomitantemente amiodarona ou verapamil. O uso combinado de VYTORIN™ em doses maiores do que 10/20 mg ao dia com amiodarona ou verapamil deve ser evitado, a menos que o benefício clínico possa superar o risco aumentado de miopatia.**



**5. No início do tratamento com VYTORIN™, ou quando a dose de VYTORIN™ for aumentada, todos os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de miopatia e avisados para relatar imediatamente qualquer dor, dolorimento ou fraqueza musculares inexplicados. O tratamento com VYTORIN™ deve ser descontinuado imediatamente se houver suspeita de miopatia ou se esta for diagnosticada.** A presença desses sintomas e/ou níveis de CK >10 vezes o limite superior da normalidade indicam miopatia. Na maioria dos casos, quando os pacientes interrompem imediatamente o tratamento com sinvastatina, os sintomas musculares e o aumento de CK desaparecem. Deve-se considerar a avaliação periódica dos níveis de CK para pacientes que vão iniciar o tratamento com VYTORIN™ ou para aqueles cuja dose está sendo aumentada, mas não há garantias de que esse monitoramento evitará miopatia.

**6.** Muitos dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise durante o tratamento com sinvastatina apresentavam antecedentes clínicos complicados, incluindo insuficiência renal, geralmente como consequência de diabetes melito de longa duração. Esses pacientes irão requerer monitoração mais rigorosa se iniciarem tratamento com VYTORIN™. O tratamento com VYTORIN™ deve ser temporariamente interrompido alguns dias antes de uma cirurgia eletiva de vulto e diante de qualquer afecção clínica ou cirúrgica importante.

### **Enzimas hepáticas**

Em estudos clínicos controlados da co-administração de ezetimiba e sinvastatina foram observados aumentos consecutivos das transaminases séricas  $\geq 3$  vezes o limite superior da normalidade (veja **REAÇÕES ADVERSAS**).

Recomenda-se que sejam realizadas provas funcionais hepáticas antes do início do tratamento com VYTORIN™ e depois, 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 (p. ex., semestralmente) durante o primeiro ano do tratamento. Deve ser dada atenção especial aos pacientes que desenvolverem níveis elevados de transaminase sérica e, nesses pacientes, os exames devem ser repetidos imediatamente e realizados mais freqüentemente a seguir. Se os níveis de transaminase mostrarem evidências de progressão, particularmente se aumentarem para três vezes o limite superior da normalidade e forem persistentes, o medicamento deve ser descontinuado.

VYTORIN™ deve ser usado com cautela em pacientes que consomem quantidades consideráveis de álcool e/ou com histórico de doença hepática. As hepatopatias ativas ou as elevações inexplicadas e persistentes das transaminases são contra-indicações para o uso de VYTORIN™.

### **Insuficiência hepática**

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

### **Fibratos**

A segurança e a eficácia de ezetimiba administrado com fibratos não foram estabelecidas; portanto, a administração concomitante de VYTORIN™ e fibratos não é recomendada (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

### **Gravidez**

**Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento.**

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



## **VYTORIN™**

VYTORIN™ é contra-indicado durante a gravidez (veja **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 recebidos de anomalias congênitas após exposição intra-uterina a inibidores da HMG-CoA redutase. Entretanto, em uma análise de aproximadamente 200 gestações acompanhadas prospectivamente, em que houve exposição no primeiro trimestre a 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 anterior.

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, VYTORIN™ não deve ser usado por mulheres grávidas, que estão tentando engravidar ou com suspeita de gravidez. O tratamento com VYTORIN™ deve ser suspenso durante toda a gravidez ou até que seja confirmado que a paciente não está grávida (veja **CONTRA-INDICAÇÕES**).

### **Ezetimiba**

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

Quando a ezetimiba foi administrada com sinvastatina, não foram observados efeitos teratogênicos em estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratas prenhes. Em coelhas prenhes, a incidência de malformações esqueléticas observada foi baixa (veja **Desenvolvimento**).

### **Lactação**

Estudos em ratos mostraram que a ezetimiba é excretada no leite. Não se sabe se os componentes ativos de VYTORIN™ são excretados no leite materno humano; portanto, mulheres que estão amamentando não devem tomar VYTORIN™.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **VYTORIN™**

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

VYTORIN™ é bioequivalente à ezetimiba e à sinvastatina administradas concomitantemente.

#### *Interações com o CIP3A4*

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 por CIP3A4, mas não apresenta atividade inibitória do CIP3A4; portanto não se espera que afete as concentrações plasmáticas de outros fármacos metabolizados pelo CIP3A4. Os inibidores potentes do CIP3A4 (abaixo) aumentam o risco de miopatia por reduzirem a eliminação da sinvastatina, ingrediente de VYTORIN™:

**Veja ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise.**

### **Itraconazol**



**Cetoconazol**  
**Eritromicina**  
**Claritromicina**  
**Inibidores da protease do HIV**  
**Nefazodona**  
**Ciclosporina**

*Interações com medicamentos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados separadamente.*

O risco de miopatia também aumenta pelos seguintes medicamentos redutores de lípidos que não são inibidores potentes do CYP3A4, mas que podem causar miopatia quando administrados isoladamente.

**Veja ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise.**

**Genfibrozila**

**Outros fibratos**

**Niacina (ácido nicotínico) ( $\geq 1$  g/dia)**

*Outras interações medicamentosas*

Amiodarona ou Verapamil: o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de amiodarona ou verapamil com doses mais altas de VYTORIN™ (veja **ADVERTÊNCIAS, 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 LDL-C causado pela adição de VYTORIN™ à colestiramina pode ser diminuído por essa interação.

*Diltiazem:* os pacientes tratados com diltiazem e VYTORIN™ 10/80 concomitantemente apresentam risco discretamente aumentado de miopatia (veja **ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise**).

*Fibratos:* a administração concomitante de fenofibrato ou genfibrozila aumentou as concentrações de ezetimiba total em aproximadamente 1,5 e 1,7 vez, respectivamente; entretanto, esses aumentos não são considerados clinicamente significativos. A segurança e a eficácia de VYTORIN™ administrado com fibratos não foram estabelecidas. Os fibratos podem aumentar a excreção de colesterol na bile e causar colelitíase. Em um estudo pré-clínico em cães, a ezetimiba aumentou o colesterol na bile da vesícula biliar. Embora a importância para os seres humanos desses achados pré-clínicos seja desconhecida, a administração concomitante de VYTORIN™ com fibratos não é recomendada até que o uso em pacientes seja estudado.

*Outras interações*

O suco de *grapefruit* contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e podem aumentar os níveis plasmáticos dos fármacos metabolizados por este 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. Entretanto, quantidades muito grandes (acima de 1 litro diariamente) aumentam significativamente os níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase durante a terapia com sinvastatina e devem ser evitadas quando o paciente estiver tomando VYTORIN™ (veja **ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise**).

*Derivados cumarínicos:* em dois estudos clínicos, um que envolveu voluntários e outro, pacientes hipercolesterolêmicos, a sinvastatina, na dose 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 recebem anticoagulantes cumarínicos deve ser mensurado antes de se iniciar o



tratamento com VYTORIN™ 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 de descontinuação de VYTORIN™. A terapia com a sinvastatina não foi associada a sangramento ou a alterações do tempo de protrombina em pacientes que não estavam recebendo anticoagulantes.

*Antiácidos:* a administração concomitante de antiácidos diminuiu a taxa de absorção da ezetimiba, mas não teve efeito sobre a sua biodisponibilidade. Essa diminuição da taxa de absorção não é considerada clinicamente significativa.

*Ciclosporina:* em um estudo envolvendo oito pacientes submetidos a transplante renal com depuração plasmática de creatinina > 50 mL/min com dose estável de ciclosporina, uma dose única 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 a população saudável do grupo controle de outro estudo (n= 17). Em um estudo diferente, um paciente submetido a transplante renal com insuficiência renal grave (depuração de creatinina de 13,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) que estava recebendo múltiplos medicamentos, inclusive ciclosporina, demonstrou exposição 12 vezes maior à ezetimiba total em comparação aos controles coincidentes.

## REAÇÕES ADVERSAS

**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. Nestes casos, informe a seu médico.

A segurança da co-administração de ezetimiba e sinvastatina equivalente a VYTORIN™ (10/10, 10/20, 10/40 e 10/80) foi avaliada em mais de 3.200 pacientes em estudos clínicos. VYTORIN™ foi geralmente bem tolerado.

As seguintes experiências adversas comuns ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) relacionadas ao medicamento foram relatadas por pacientes que tomaram VYTORIN™ (n= 627) em dois estudos de desenhos semelhantes e controlados com placebo:

**Distúrbios gerais:** astenia

**Distúrbios músculo-esqueléticos, dos tecidos conjuntivo e ósseo:** artralgia, mialgia

**Distúrbios do sistema nervoso:** tontura, cefaléia

Outros eventos adversos comumente relatados com ezetimiba:

a) durante estudos clínicos: *distúrbios gastrintestinais:* dor abdominal, diarreia; *distúrbios gerais:* fadiga, doença semelhante à gripe; *distúrbios músculo-esqueléticos, dos tecidos conjuntivo e ósseo:* câibra muscular;

b) raramente ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) após a comercialização: *distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:* reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema e erupções cutâneas.

Outros eventos adversos raramente relatados com sinvastatina durante estudos clínicos e/ou após a comercialização: *distúrbios hematológicos e do sistema linfático:* anemia;

*distúrbios gastrintestinais:* dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, náuseas, vômitos, pancreatite; *distúrbios hepáticos:* hepatite/icterícia; *distúrbios músculo-esqueléticos, dos tecidos conjuntivo e ósseo:* câibra muscular, miopatia, rabdomiólise (veja **ADVERTÊNCIAS**); *distúrbios do sistema nervoso:* parestesia, neuropatia periférica; *distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:* alopecia, prurido, erupções cutâneas. Raramente foi relatada uma síndrome de



hipersensibilidade evidente, 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, dispnéia e mal-estar.

#### **Achados de testes laboratoriais**

Em estudos clínicos controlados de co-administração, a incidência de elevações clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST  $\geq 3 \times$  LSN, consecutivas) foi de 1,9% para os pacientes que receberam VYTORIN<sup>TM</sup>. 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 **ADVERTÊNCIAS**).

Foram observadas elevações clinicamente importantes de CK ( $\geq 10 \times$  LSN) em 0,3% dos pacientes que receberam VYTORIN<sup>TM</sup>.

## **SUPERDOSE**

### **VYTORIN<sup>TM</sup>**

Nenhum tratamento específico para a superdosagem com VYTORIN<sup>TM</sup> pode ser recomendado. No caso de superdosagem, devem ser empregadas medidas sintomáticas e de suporte. A co-administração 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 DL<sub>50</sub> oral estimada para as duas espécies foi ezetimiba  $\geq 1.000$  mg/kg/sinvastatina  $\geq 1.000$  mg/kg.

### **Ezetimiba**

Em estudos clínicos, a administração de ezetimiba, na posologia de 50 mg/dia a 15 indivíduos saudáveis durante até 14 dias ou de 40 mg/dia a 18 pacientes com hipercolesterolemia primária durante até 56 dias, foi geralmente bem tolerada.

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

### **Sinvastatina**

Foram relatados poucos casos de superdosagem; a dose máxima usada foi de 3,6 g. Todos os pacientes se recuperaram sem seqüelas.

## **“VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA”**

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

Registro MS - 1.0029.0135

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

Produzido por:

MSD Technology Singapore Pte. Ltd.

21 Tuas South Avenue 6

637766 Singapore

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V

Av. División del Norte 3377 – Colonia Xotepingo,

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 102003

™ 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)