

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

---

### **VYTORIN<sup>®</sup>** **(ezetimiba/sinvastatina), MSD**

#### **FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

VYTORIN<sup>®</sup> é apresentado na forma de comprimidos disponíveis em quatro dosagens, em caixas com:

- VYTORIN<sup>®</sup>10/10 (ezetimiba 10 mg/sinvastatina 10 mg): 28 comprimidos.
- VYTORIN<sup>®</sup>10/20 (ezetimiba 10 mg/sinvastatina 20 mg): 14 ou 28 comprimidos.
- VYTORIN<sup>®</sup>10/40 (ezetimiba 10 mg/sinvastatina 40 mg): 14 ou 28 comprimidos.
- VYTORIN<sup>®</sup>10/80 (ezetimiba 10 mg/sinvastatina 80 mg): 28 comprimidos.

Os ingredientes ativos de VYTORIN<sup>®</sup> são ezetimiba e sinvastatina.

#### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO (10-17 ANOS DE IDADE):

- VYTORIN<sup>®</sup>10/10 (ezetimiba 10 mg/sinvastatina 10 mg)
- VYTORIN<sup>®</sup>10/20 (ezetimiba 10 mg/sinvastatina 20 mg)
- VYTORIN<sup>®</sup>10/40 (ezetimiba 10 mg/sinvastatina 40 mg)

#### USO ADULTO:

- VYTORIN<sup>®</sup>10/80 (ezetimiba 10 mg/sinvastatina 80 mg)

#### Ingredientes inativos:

Hidroxianisol butilado, ácido cítrico monoidratado, croscarmelose sódica, hidroxipropilmetilcelulose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina e propilgalato.

# INFORMAÇÕES AO PACIENTE

---

## **COMO ESTE MEDICAMENTO ATUA?**

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

Além da dieta, adultos podem tomar VYTORIN® sozinho ou com fenofibrato, outro medicamento redutor do colesterol. VYTORIN® aumenta o efeito redutor de colesterol do fenofibrato.

## **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. O 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 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 (infarto) ou em um acidente vascular cerebral (derrame).

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 doenças cardíacas.

Os triglicérides são outro tipo de gordura presente no sangue que pode aumentar o risco de doença cardíaca.

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

Existem duas maneiras de reduzir os níveis altos de colesterol:

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

**Medicamento** – os medicamentos redutores de colesterol são utilizados juntamente com as mudanças do estilo de vida para ajudar a diminuir o colesterol. Seu médico prescreveu VYTORIN® para ajudar a diminuir os seus níveis de colesterol.

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

É importante que você tome VYTORIN® diariamente, conforme prescrito pelo seu médico.

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

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

### CONTRA-INDICAÇÕES

Você não deve tomar VYTORIN® se:

- for hipersensível (alérgico) a ezetimiba, sinvastatina ou a qualquer outro componente dos comprimidos de VYTORIN®
- tiver doenças ativas do fígado
- estiver grávida ou amamentando

## **Advertências**

### **Uso na gravidez e amamentação**

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

Não tomar VYTORIN<sup>®</sup> se estiver grávida, tentando engravidar ou com suspeita de gravidez. Se você engravidar enquanto estiver tomando VYTORIN<sup>®</sup>, interrompa o tratamento e fale com seu médico imediatamente.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Não tome VYTORIN<sup>®</sup> se você estiver amamentando.

### **Uso pediátrico**

VYTORIN<sup>®</sup> não é recomendado para crianças com menos de 10 anos de idade.

### **Uso em idosos**

Não há precauções especiais.

## **PRECAUÇÕES**

### **O que devo informar ao meu médico antes de tomar VYTORIN<sup>®</sup>?**

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

Informe ao 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 causa evidente (por exemplo, dor causada por exercício físico). Raramente esses problemas musculares podem ser graves, incluindo destruição de células musculares o que causa problemas nos rins.**

O risco de destruição de células musculares é maior com doses mais altas de VYTORIN<sup>®</sup>.

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

### **Posso dirigir ou operar máquinas enquanto estiver tomando VYTORIN<sup>®</sup>?**

Foram relatados efeitos adversos com VYTORIN<sup>®</sup> que podem afetar a capacidade para dirigir ou operar máquinas. Os efeitos adversos com VYTORIN<sup>®</sup> podem variar de um indivíduo para outro (veja **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**).

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Posso tomar VYTORIN<sup>®</sup> com outros medicamentos?**

O risco de problemas musculares pode aumentar quando VYTORIN<sup>®</sup> é tomado ao mesmo tempo com qualquer um dos medicamentos relacionados abaixo (veja **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**). Portanto é particularmente importante informar ao seu médico se você estiver tomando:

- ciclosporina
- danazol
- agentes antifúngicos (como itraconazol ou cetoconazol)
- derivados do ácido fíbrico (como genfibrozila e bezafibrato)
- os antibióticos eritromicina, claritromicina, telitromicina e ácido fusídico

- inibidores da protease do HIV (como indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir)
- o antidepressivo nefazodona
- amiodarona (um medicamento usado para tratar alterações do ritmo cardíaco)
- verapamil ou diltiazem (medicamentos para hipertensão, angina ou outras doenças cardíacas).

Também é importante informar ao seu médico se você estiver tomando anticoagulantes (medicamentos que evitam a formação de coágulos sanguíneos, como varfarina, femprocumona, ou acenocumarol).

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

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

**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.**

**Esse medicamento não é recomendado para crianças menores de 10 anos (veja Uso pediátrico).**

### **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

#### ASPECTO FÍSICO

Os comprimidos são brancos, em formato de cápsula e contêm as seguintes inscrições, dependendo das concentrações de VYTORIN® (ezetimiba/sinvastatina):

- VYTORIN® (ezetimiba/sinvastatina) 10/10: 311
- VYTORIN® (ezetimiba/sinvastatina) 10/20: 312
- VYTORIN® (ezetimiba/sinvastatina) 10/40: 313
- VYTORIN® (ezetimiba/sinvastatina) 10/80: 315

#### CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Veja **Aspecto Físico**

#### DOSE

- Adultos: Tome diariamente um comprimido de VYTORIN® 10/10, 10/20, 10/40, ou 10/80 por via oral, à noite.
- Adolescentes (10 a 17 anos de idade): Tome diariamente um comprimido de VYTORIN® 10/10, 10/20, ou 10/40 por via oral, à noite.

#### COMO USAR

- Tome VYTORIN® com ou sem alimentos.
- Seu médico poderá prescrever VYTORIN® junto com outro medicamento denominado fenofibrato, para ajudar a controlar os seus níveis de colesterol. Nesse caso, VYTORIN® e fenofibrato poderão ser tomados ao mesmo tempo.
- Se o seu médico prescreveu VYTORIN® com colestiramina (uma resina que “seqüestra” os ácidos biliares) ou com qualquer outro seqüestrante de ácidos biliares, VYTORIN® deverá 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 fazer se eu me esquecer de tomar uma dose?**

Procure tomar VYTORIN® conforme a prescrição do seu médico. Entretanto, se você se esquecer de tomar uma dose, apenas reinicie o esquema normal de um comprimido por dia.

**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.**

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

Em estudos clínicos, VYTORIN® foi geralmente bem tolerado. Os efeitos adversos foram comumente leves, temporários e semelhantes no tipo e na frequência aos efeitos adversos observados em pacientes que tomaram somente ezetimiba ou somente sinvastatina.

Os efeitos adversos mais comuns relatados foram: dor de cabeça e dores musculares (veja **O que devo dizer para o meu médico antes de tomar VYTORIN®?**).

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), erupções na pele e urticária; dor nas articulações (juntas); alterações em alguns exames laboratoriais; problemas no fígado (algumas vezes sérios); inflamação do pâncreas; náuseas; tontura; sensação de formigamento; depressão; pedras na vesícula biliar; inflamação da vesícula biliar; distúrbios do sono; memória fraca.

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 USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTOS 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?**

Conserve VYTORIN® a temperaturas de até 30°C; variações normais da temperatura, próprias do clima, são toleradas. Mantenha a embalagem hermeticamente fechada.

Não tome este medicamento após a expiração da data de validade impressa na embalagem.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS 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**

## **VYTORIN®**

O colesterol plasmático é derivado da absorção intestinal e da síntese endógena. VYTORIN® contém ezetimiba e sinvastatina, dois compostos com mecanismos de ação complementares sobre os lípides. VYTORIN® reduz 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 à lipoproteína de alta densidade (não-HDL-C) elevados e aumenta o colesterol ligado a lipoproteína de alta densidade (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 dos fitostanóis). O alvo molecular da ezetimiba é o transportador de esterol, Niemann-Pick\_C1-Like (NPC1L1), o qual é responsável pela captação intestinal do colesterol e dos fitosteróis.

A ezetimiba localiza-se na borda em escova dos enterócitos do intestino delgado, onde inibe a absorção 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.

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 TG, dos ácidos graxos, dos ácidos biliares, da progesterona, do etinilestradiol ou das vitaminas lipossolúveis A e D.

### ***Sinvastatina***

Após ingestão, a sinvastatina, que é uma lactona inativa, é hidrolisada no fígado ao beta-hidroxiácido ativo correspondente, que tem potente atividade inibitória sobre a HMG-CoA redutase (3 hidróxi-3 metilglutaril CoA redutase). Essa enzima catalisa a conversão da HMG-CoA em mevalonato, uma etapa inicial e limitante da velocidade de biossíntese do colesterol.

A sinvastatina mostrou reduzir concentrações 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 TG 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, os perfis plasmáticos dos inibidores total e ativo não foram afetados quando a sinvastatina foi administrada imediatamente antes de uma refeição-teste.

### Distribuição

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

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

A farmacocinética de doses única e múltipla de sinvastatina não mostrou acúmulo do medicamento após administração múltipla. Em todos esses estudos de farmacocinética, a concentração plasmática máxima dos inibidores ocorreu 1,3 a 2,4 horas após a dose.

### Metabolismo

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

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

A sinvastatina é bem absorvida em humanos e passa por ampla extração hepática de primeira passagem. A extração no fígado depende do fluxo sanguíneo hepático. O fígado é o principal local de ação, com excreção posterior dos equivalentes do fármaco na bile. Conseqüentemente, a disponibilidade do fármaco ativo na circulação sistêmica é baixa.

A meia-vida do metabólito beta-hidroxiácido após uma injeção intravenosa é de 1,9 horas, em média.

### Eliminação

**Ezetimiba:** após administração oral de 20 mg de [<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 inibidor.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos controlados, VYTORIN<sup>®</sup> 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 à 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<sup>®</sup>

São relatados cinco estudos multicêntricos e duplo-cegos conduzidos com VYTORIN® em pacientes com hipercolesterolemia primária: dois foram comparativos com sinvastatina, dois foram comparativos com atorvastatina e um foi comparativo com rosuvastatina.

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo e com 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 TG, 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 TG, 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 TG, 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 em 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 a intervalos de 6 semanas para a 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

na 5ª semana em termos de redução do LDL-C e de porcentagem de pacientes que atingiram a meta de LDL-C foram consistentes com os resultados obtidos no final do estudo (23ª semana).

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

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

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, de 6 semanas de duração, 1.902 pacientes com hipercolesterolemia primária que não atingiram a meta de LDL-C estabelecida pelo Programa Nacional de Educação em Colesterol (NCEP) ATP III foram distribuídos de modo randômico para um de oito grupos de tratamento: VYTORIN<sup>®</sup> (10/10, 10/20, 10/40 ou 10/80) ou atorvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg). Quando os pacientes que receberam todas as doses de VYTORIN<sup>®</sup> foram comparados àqueles que receberam todas as doses de atorvastatina, VYTORIN<sup>®</sup> reduziu os níveis de colesterol total, LDL-C, apo B e não HDL-C e aumentou os níveis de HDL-C significativamente mais do que a atorvastatina. Os efeitos de VYTORIN<sup>®</sup> nos TG foram semelhantes aos efeitos observados com a atorvastatina (veja Tabela 3).

**Tabela 3**  
**Resposta a VYTORIN® e à Atorvastatina em Pacientes com Hipercolesterolemia Primária**  
**(Alteração Percentual 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®)	951	-38 <sup>c</sup>	-53 <sup>c</sup>	-43 <sup>c</sup>	+8 <sup>c</sup>	-27	-49 <sup>c</sup>
Dados agrupados (Todas as doses de atorvastatina)	951	-34	-45	-38	+4	-26	-42
VYTORIN® por dose							
10/10	238	-34 <sup>d</sup>	-47 <sup>d</sup>	-37 <sup>d</sup>	+8	-26	-43 <sup>d</sup>
10/20	238	-37 <sup>d</sup>	-51 <sup>d</sup>	-40 <sup>d</sup>	+7	-25	-46 <sup>d</sup>
10/40	238	-41 <sup>d</sup>	-57 <sup>d</sup>	-46 <sup>d</sup>	+9 <sup>d</sup>	-27	-52 <sup>d</sup>
10/80	237	-43 <sup>d</sup>	-59 <sup>d</sup>	-48 <sup>d</sup>	+8 <sup>d</sup>	-31	-54 <sup>d</sup>
Atorvastatina por dose							
10 mg	238	-27	-36	-31	+7	-21	-34
20 mg	237	-32	-44	-37	+5	-25	-41
40 mg	237	-36	-48	-40	+4	-24	-45
80 mg	239	-40	-53	-44	+1	-32	-50

<sup>a</sup> Para TG, alteração percentual mediana em relação ao período basal

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

<sup>c</sup> p < 0,05 para diferença em relação à atorvastatina

<sup>d</sup> p < 0,05 para diferença em relação à atorvastatina em doses equivalentes às do componente sinvastatina em mg

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 a intervalos de 6 semanas até 80 mg. A cada comparação de dose pré-especificada, VYTORIN® proporcionou reduções maiores de LDL-C em comparação com a atorvastatina (veja Tabela 4).

**Tabela 4**  
**Resposta a VYTORIN® e à Atorvastatina em Pacientes com Hipercolesterolemia Primária**  
**(Alteração Porcentual Média<sup>a</sup> em Relação ao Período Basal<sup>b</sup> sem Tratamento)**

Tratamento	N	Colesterol			HDL-C	TG <sup>a</sup>	Não-HDL-C
		total	LDL-C	Apo B			
<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 TG, 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 multicêntrico, duplo-cego, de 6 semanas de duração, 2.959 pacientes com hipercolesterolemia primária que não haviam atingido as metas de LDL-C do NCEP ATP III foram distribuídos de modo randômico para um de seis grupos de tratamento: VYTORIN® (10/20, 10/40 ou 10/80) ou rosuvastatina (10 mg, 20 mg ou 40 mg). Quando os pacientes que receberam todas as doses de VYTORIN® foram comparados àqueles que receberam todas as doses de rosuvastatina, VYTORIN® reduziu significativamente mais os níveis de colesterol total, LDL-C, apo B e não HDL-C do que a rosuvastatina. Os efeitos de VYTORIN® em relação ao HDL-C foram semelhantes aos efeitos observados com a rosuvastatina (veja Tabela 5).

**Tabela 5**  
**Resposta a VYTORIN® e à Rosuvastatina 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®)	1478	-40 <sup>c</sup>	-56 <sup>c</sup>	-45 <sup>c</sup>	+8 <sup>c</sup>	-26 <sup>c</sup>	-51 <sup>c</sup>
Dados agrupados (Todas as doses de rosuvastatina)	1481	-37	-52	-42	+8	-25	-47
VYTORIN® por dose							
10/20	492	-37 <sup>d</sup>	-52 <sup>d</sup>	-42 <sup>d</sup>	+7	-23 <sup>c</sup>	-47 <sup>d</sup>
10/40	493	-39 <sup>e</sup>	-55 <sup>e</sup>	-44 <sup>e</sup>	+8	-27	-50 <sup>e</sup>
10/80	493	-44 <sup>f</sup>	-61 <sup>f</sup>	-50 <sup>f</sup>	+8	-30 <sup>f</sup>	-56 <sup>f</sup>
Rosuvastatina por dose							
10 mg	492	-32	-46	-37	+7	-20	-42
20 mg	495	-37	-52	-43	+8	-26	-48
40 mg	494	-41	-57	-47	+8	-28	-52

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

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

<sup>c</sup> p < 0,05 para diferença em relação à rosuvastatina

<sup>d</sup> p < 0,05 vs. rosuvastatina 10 mg

<sup>e</sup> p < 0,05 vs. rosuvastatina 20 mg

<sup>f</sup> p < 0,05 vs. rosuvastatina 40 mg

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 do Programa Nacional de Educação Sobre Colesterol (NCEP) [100 a 160 mg/dL], dependendo das características no período basal foram distribuídos de modo randômico para receber 10 mg de ezetimiba ou placebo, além da terapia com sinvastatina já em andamento. Entre 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 administrados concomitantemente à sinvastatina também foram significativamente diferentes (27% ou 3%, respectivamente). Além disso, a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina diminuiu significativamente o colesterol total, a apo B e os TG em relação à administração concomitante de placebo e sinvastatina.

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, com duração de 24 semanas, 214 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 que receberam 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 administrados concomitantemente.

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.

#### **Administração Concomitante com Fenofibrato**

Em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, com duração de até 12 semanas, 611 pacientes com hiperlipidemia mista foram distribuídos de modo randômico para

receber placebo, VYTORIN® 10/20 apenas, 160 mg de fenofibrato apenas, ou VYTORIN® 10/20 e 160 mg de fenofibrato.

VYTORIN® administrado concomitantemente ao fenofibrato diminuiu significativamente o colesterol total, o LDL-C, a apo B, o colesterol não-HDL e os TG em comparação com o fenofibrato administrado isoladamente e reduziu significativamente os níveis de apo B, colesterol não-HDL e TG e aumentou os níveis de HDL-C em comparação com VYTORIN® administrado isoladamente (veja Tabela 6).

**Tabela 6**  
**Resposta a VYTORIN® e Fenofibrato Iniciados Concomitantemente em Pacientes com Hiperlipidemia Mista (Alteração Porcentual Mediana<sup>a</sup> em Relação ao Período Basal<sup>b</sup> sem Tratamento, após 12 Semanas)**

Tratamento (Dose Diária)	N	Colesterol Total	LDL-C	Apo B	HDL-C <sup>a</sup>	TG	Não-HDL-C
Placebo	60	-1	-4	0	+1	-3	-2
VYTORIN® 10/20	184	-35	-47	-39	+9	-29	-45
Fenofibrato 160 mg	184	-15	-16	-20	+18	-41	-21
VYTORIN® 10/20 + Fenofibrato 160 mg	183	-39	-46	-45	+19	-50	-51

<sup>a</sup> Para HDL-C, alteração porcentual média em relação ao período basal

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

#### **Estudos Clínicos em Pacientes Pediátricos (10 a 17 Anos de Idade)**

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado, 142 meninos e 106 meninas pós-menarca, de 10 a 17 anos de idade (média de idade de 14,2 anos) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe) foram distribuídos de modo randômico para receber a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalentes a VYTORIN® ou sinvastatina apenas. Os critérios de inclusão nesse estudo foram: 1) níveis de LDL-C no período basal situados entre 160 e 400 mg/dL e 2) histórico médico e apresentação clínica compatíveis com HFHe. Os pacientes receberam VYTORIN® (10/10, 10/20 ou 10/40) ou sinvastatina (10 mg, 20 mg ou 40 mg) durante 6 semanas, VYTORIN® 10/40 ou sinvastatina 40 mg nas 27 semanas seguintes e VYTORIN® 10/10, 10/20, ou 10/40 em esquema aberto, durante 20 semanas, subseqüentemente.

Na 6ª semana VYTORIN® (todas as doses) reduziu os níveis de colesterol total, LDL-C, Apo B, e colesterol não-HDL-significativamente mais que a sinvastatina (todas as doses). Os resultados para TG e HDL-C foram semelhantes nos dois grupos de tratamento (veja Tabela 7). Na 33ª semana, VYTORIN® reduziu os níveis de colesterol total, LDL-C, Apo B, TG e colesterol não-HDL significativamente mais que a sinvastatina. Os aumentos de HDL-C foram semelhantes nos dois grupos de tratamento. Além disso, na 33ª semana, significativamente mais pacientes que receberam VYTORIN® 10/40 (63%) atingiram a meta ideal da *American Academy of Pediatrics* (AAP) para LDL-C (<110 mg/dL) em comparação com os que receberam sinvastatina 40 mg (27%). Na 53ª semana, as alterações porcentuais médias em relação ao período basal para todas as doses de VYTORIN® foram: -39% (colesterol total); -49% (LDL-C); -23% (apo B); +3% (HDL-C); -17% (TG) e -46% (não-HDL-C).

**Tabela 7**  
**Resposta a VYTORIN® em Pacientes Adolescentes com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica (Alteração Porcentual Média<sup>a</sup> em Relação ao Período Basal<sup>b</sup> Sem Tratamento)**

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

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

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

A segurança e a eficácia das doses acima de 10/40 mg/dia não foram estudadas em crianças. A eficácia a longo prazo da terapia com VYTORIN® na infância para reduzir a morbidade e a mortalidade na idade adulta não foi estudada.

#### **Ezetimiba**

Em dois estudos multicêntricos, duplo-cegos, controlados com placebo, com duração de 12 semanas, envolvendo 1.719 pacientes com hipercolesterolemia primária, a ezetimiba diminuiu significativamente o colesterol total (13%), o LDL-C (19%), a apo B (14%) e os TG (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 adrenocorticóides pelas supra-renais.

#### **Sinvastatina**

VYTORIN® 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 preexistente, diabetes, doença vascular periférica e histórico de AVC ou de outra doença vascular cerebral. A sinvastatina comprovou reduzir o risco de mortalidade por todas as causas (total) ao 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 na morbimortalidade cardiovascular com VYTORIN®, além do já demonstrado com a sinvastatina, não foi estabelecido.

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

Foi conduzido um estudo duplo-cego, randômico, com duração de 12 semanas, envolvendo pacientes com diagnóstico clínico e/ou genotípico de HFHo. Foram analisados os dados de um subgrupo de pacientes (n= 14) que recebeu 40 mg de sinvastatina no período basal. O aumento da dose da sinvastatina de 40 mg para 80 mg (n= 5) reduziu o LDL-C em 13% a partir do período basal com 40 mg de sinvastatina. A administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a VYTORIN® (10/40 e 10/80 agrupados, n= 9) reduziu o LDL-C em 23% em relação ao período basal com 40 mg de sinvastatina. Entre os pacientes que receberam a administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a VYTORIN® (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® 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 adultos e adolescentes (10 a 17 anos de idade) com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou hiperlipidemia mista.

A administração concomitante de fenofibrato e VYTORIN® pode ser feita para pacientes adultos com hiperlipidemia mista que necessitem de redução de TG e não-HDL-C e aumento de HDL-C adicionais.

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

VYTORIN® é indicado para reduzir os níveis elevados de colesterol total e de LDL-C em pacientes adultos e adolescentes (10 a 17 anos de idade) 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**).
- Quando houver necessidade de administrar VYTORIN® com fenofibrato, consulte a Circular aos Médicos (bula) de fenofibrato.

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

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

## POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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. Pode-se considerar iniciar a terapia com 10/10 mg/dia 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. Após duas semanas, ou mais, depois do início da terapia ou da titulação da dose de VYTORIN® os níveis lipídicos podem ser dosados e a posologia pode ser ajustada, se necessário.

### ***Administração Concomitante com Fenofibrato***

A posologia de VYTORIN® quando administrado concomitantemente com fenofibrato é de 10/10 mg/dia ou 10/20 mg/dia (veja **ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise**).

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

### ***Uso em Pacientes Pediátricos (10 a 17 Anos de Idade)***

A dose inicial usual recomendada é de 10/10 mg, à noite. A variação posológica recomendada é 10/10 até o máximo de 10/40 mg/dia. As doses devem ser individualizadas, de acordo com a meta de tratamento recomendada [veja **RESULTADOS DE EFICÁCIA, Estudos Clínicos em Pacientes Pediátricos (10 a 17 anos de idade)**]. Crianças < 10 anos de idade: 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 ou 6). O tratamento com VYTORIN® não é recomendado para pacientes com disfunção hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 - 9) ou grave (escore de Child-Pugh > 9) (veja **ADVERTÊNCIAS e USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**).

#### **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 ≤ 30 mL/min) for considerado necessário, posologias superiores a 10/10 mg/dia devem ser implementadas com cautela (veja **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**).

#### **Administração Concomitante com Outros Medicamentos**

VYTORIN® deve ser administrado ≥ 2 horas antes ou ≥ 4 horas após a administração de um sequestrante de ácidos biliares.

Para pacientes que estiverem tomando ciclosporina ou danazol e VYTORIN® concomitantemente, 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**).

A segurança e a eficácia de VYTORIN® administrado concomitantemente com fibratos, exceto fenofibrato, não foram estudadas. Portanto, a combinação de VYTORIN® e fibratos, exceto fenofibrato, deve ser evitada (veja **ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Há risco aumentado de miopatia quando a sinvastatina é utilizada concomitantemente com fibratos (principalmente genfibrozila). Portanto, embora não recomendado, se VYTORIN® for utilizado em combinação com genfibrozila a dose não deve exceder 10/10 mg por dia (veja **ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

#### **ADVERTÊNCIAS**

Quando houver necessidade de administrar VYTORIN® com fenofibrato, consulte a Circular aos Médicos (bula) de fenofibrato.

#### **Miopatia/Rabdomiólise**

A sinvastatina, a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, ocasionalmente provoca miopatia que se manifesta como dor, 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 mioglobinúria e, raramente, pode ser fatal. 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 CYP3A4:** itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona, particularmente com doses mais altas de VYTORIN® (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- **outros medicamentos:** genfibrozila e outros fibratos particularmente com doses mais altas de VYTORIN<sup>®</sup>. Em um estudo que envolveu 184 pacientes e no qual VYTORIN<sup>®</sup> 10/20 mg/dia e fenofibrato 160 mg/dia foram administrados concomitantemente durante até 12 semanas, não houve relatos de miopatia. (Veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- ciclosporina ou danazol, particularmente com doses mais altas de VYTORIN<sup>®</sup> (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- **amiodarona ou verapamil com doses mais altas de VYTORIN<sup>®</sup>** (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 em uso de diltiazem e VYTORIN<sup>®</sup> 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**).

**Ácido Fusídico:** pacientes em uso de ácido fusídico, e que passem a receber VYTORIN<sup>®</sup> concomitantemente podem apresentar risco aumentado de miopatia (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

**Niacina (≥1 g/dia)** (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**, *Interações com medicamentos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados isoladamente*).

- **A exemplo do que ocorre com outros inibidores da HMG-CoA redutase, o risco de miopatia/rabdomiólise está relacionado à dose de sinvastatina.** Em uma base de dados de estudos clínicos nos quais 41.050 pacientes receberam sinvastatina, dos quais 24.747 (aproximadamente 60%) durante pelo menos 4 anos, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,02% com 20 mg, 0,08% com 40 mg e 0,53% com 80 mg. Nesses estudos, os pacientes foram cuidadosamente monitorados e alguns produtos medicinais causadores de interação medicamentosa foram excluídos.

#### **Conseqüentemente:**

**1. O uso concomitante de VYTORIN<sup>®</sup> com inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV ou nefazodona) deve ser evitado.** Se o tratamento com itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina ou telitromicina for inevitável, VYTORIN<sup>®</sup> deverá ser suspenso durante o curso do tratamento. Deve ser evitado o uso concomitante com outros medicamentos cujos efeitos inibitórios no citocromo CYP3A4 em doses terapêuticas são potentes, a menos que os benefícios do tratamento combinado superem o risco aumentado.

**2. A segurança e a eficácia de VYTORIN<sup>®</sup> administrado com fibratos, exceto fenofibrato, não foram estabelecidas. Portanto, o uso concomitante de VYTORIN<sup>®</sup> e fibratos, exceto fenofibrato, deve ser evitado.**

A administração concomitante de VYTORIN<sup>®</sup> em doses acima de 10/20 mg/dia e fenofibrato não foi estudada. Deve-se ter cuidado ao prescrever VYTORIN<sup>®</sup> e fenofibrato, uma vez que o fenofibrato pode causar miopatia quando administrado isoladamente. Em um estudo de 12 semanas no qual 184 pacientes receberam VYTORIN<sup>®</sup> 10/20 mg/dia + fenofibrato 160 mg/dia, a administração concomitante foi bem tolerada. Em outro estudo de 12 semanas de duração, no qual 411 pacientes receberam sinvastatina 20 mg/dia e fenofibrato 160 mg/dia, a administração concomitante também foi bem tolerada.

Há aumento do risco de miopatia quando a sinvastatina é utilizada concomitantemente com fibratos (especialmente a genfibrozila); o uso combinado de sinvastatina e genfibrozila deve ser evitado a menos que os benefícios superem o aumento do risco com essa combinação. Para pacientes recebendo genfibrozila concomitantemente, a dose de sinvastatina não deve exceder 10 mg por dia. **Portanto, embora não recomendado, se VYTORIN<sup>®</sup> for utilizado em combinação com genfibrozila, a dose não deve exceder 10/10 mg por dia.**

3. A dose de VYTORIN® não deve exceder 10/10 mg por dia para pacientes que estiverem recebendo concomitantemente ciclosporina ou danazol. Os benefícios do uso de VYTORIN® para pacientes que estejam recebendo ciclosporina ou danazol devem ser cuidadosamente avaliados em relação aos riscos dessas combinações de medicamentos e deve-se ter cautela ao iniciar a administração de 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 mais altas 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. Pacientes recebendo ácido fusídico e VYTORIN® devem ser monitorados com atenção. A suspensão temporária de VYTORIN® pode ser considerada.

6. Deve-se ter cuidado ao se prescrever VYTORIN® e niacina ( $\geq 1$  g/dia), uma vez que a niacina pode causar miopatia quando administrada isoladamente.

7. 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 encorajados a 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 dosagem 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.

8. Muitos dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise durante o tratamento com sinvastatina apresentavam antecedentes clínicos complicados, incluindo insuficiência renal, geralmente como consequência de diabetes *mellitus* de longa duração. Esses pacientes requerem monitoração mais rigorosa se estiverem tomando 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 administração concomitante 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 a seguir, se for clinicamente indicado. Os pacientes titulados para a dose de 10/80 mg devem fazer um novo exame 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 apresentarem aumento dos níveis de transaminases 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. Hepatopatias ativas ou elevações inexplicadas e persistentes das transaminases são contra-indicações para o uso de VYTORIN®.

### **Insuficiência Hepática**

Uma vez que os efeitos da exposição aumentada à ezetimiba em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave não são conhecidos, VYTORIN® não é recomendado para esses pacientes (veja **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**).

### **Fibratos**

A segurança e a eficácia de VYTORIN® administrado com fibratos, exceto fenofibrato, não foram estudadas; portanto, a administração concomitante de VYTORIN® e fibratos, exceto fenofibrato, deve ser evitada (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

### **Fenofibrato**

Se houver suspeita de colelitíase em um paciente recebendo VYTORIN® e fenofibrato, deve-se investigar a vesícula biliar e considerar uma terapia hipolipemiante alternativa (veja **EFEITOS ADVERSOS** e a Circular aos Médicos (bula) de fenofibrato).

### **Ciclosporina**

Para pacientes que estejam recebendo ciclosporina, deve-se ter cautela ao iniciar a terapia com VYTORIN® concomitantemente. As concentrações de ciclosporina devem ser monitoradas em pacientes que recebem VYTORIN® e ciclosporina (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

### **Anticoagulantes**

Se VYTORIN® for adicionado à varfarina, outro anticoagulante cumarínico ou fluindiona, a INR (*International Normalized Ratio*) deve ser apropriadamente monitorada.

### **Uso durante a Gravidez e Lactação**

#### **Categoria de risco: X**

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

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

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

### **VYTORIN®**

VYTORIN® é contra-indicado durante a gravidez.

### **Sinvastatina**

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

Embora não haja evidências de que a incidência de anomalias congênitas na prole de pacientes que tomaram sinvastatina – ou outro inibidor da HMG-CoA redutase estreitamente relacionado – seja diferente da observada na população geral, o tratamento da mãe com sinvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, que é um precursor da biossíntese do colesterol. Por isso, 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.

### **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®.

## Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia de VYTORIN® em pacientes de 10 a 17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram avaliadas em um estudo clínico controlado em adolescentes (meninos e meninas com ao menos um ano pós-menarca). Os pacientes adolescentes que receberam VYTORIN® apresentaram perfil de eventos adversos semelhante ao dos pacientes adultos que receberam VYTORIN®. **Doses maiores que 10/40 mg/dia não foram estudadas nessa população.** Nesse estudo controlado, não houve efeito detectável sobre o crescimento ou a maturação sexual entre os adolescentes de ambos os sexos, ou qualquer efeito sobre a duração do ciclo menstrual entre as meninas [veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO; REAÇÕES ADVERSAS; e RESULTADOS DE EFICÁCIA, Estudos Clínicos em Pacientes Pediátricos (10 a 17 Anos de Idade)**]. VYTORIN® não foi estudado em pacientes com menos de 10 anos de idade ou em meninas na pré-menarca.

## EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE DIRIGIR E OPERAR MÁQUINAS

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, alguns efeitos adversos que foram relatados com VYTORIN® podem afetar em parte a capacidade de dirigir e operar máquinas. Podem ocorrer variações nas respostas individuais a VYTORIN® (veja **EFEITOS ADVERSOS**).

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

### Uso Pediátrico

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.

### Uso em 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 ezetimiba.

### 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; depuração de creatinina média ≤ 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), a AUC média da ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vez quando comparada à 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 envolvendo pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min), as concentrações plasmáticas dos inibidores totais após uma única dose de um inibidor

relacionado da HMG-CoA redutase foram aproximadamente duas vezes mais altas que as observadas em voluntários saudáveis.

#### **Sexo**

As concentrações plasmáticas da ezetimiba total são discretamente mais elevadas (< 20%) em mulheres em relação aos homens. A redução de LDL-C e o perfil de segurança observados com a ezetimiba são comparáveis entre homens e mulheres.

#### **Raça**

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

### **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 ao reduzirem a eliminação da sinvastatina, um dos componentes de VYTORIN®:

**Veja ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise.**

**Itraconazol**

**Cetoconazol**

**Eritromicina**

**Claritromicina**

**Telitromicina**

**Inibidores da protease do HIV**

**Nefazodona**

#### *Interações com medicamentos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados isoladamente*

O risco de miopatia também aumenta com os seguintes medicamentos redutores de lipídeos que não são inibidores potentes do CIP3A4, mas que podem causar miopatia quando administrados isoladamente.

**Veja ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise.**

**Genfibrozila**

#### **Outros Fibratos**

Em um estudo no qual VYTORIN® 10/20 mg/dia e fenofibrato 160 mg/dia foram administrados concomitantemente em 184 pacientes durante até 12 semanas, não houve relatos de miopatia.

#### **Niacina (Ácido Nicotínico) (≥ 1 g/dia)**

#### *Outras Interações Medicamentosas*

*Ciclosporina ou danazol:* o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de ciclosporina ou danazol, particularmente com doses mais altas de VYTORIN® (veja **ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise**).

*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:* a administração concomitante de diltiazem e VYTORIN® 10/80 concomitantemente aumenta discretamente o risco de miopatia (veja **ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise**).

*Ácido fusídico:* pacientes recebendo ácido fusídico e que venham a receber concomitantemente VYTORIN® podem apresentar risco aumentado de miopatia (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Miopatia/Rabdomiólise**).

*Fibratos:* A segurança e a eficácia de VYTORIN® administrado com fibratos, exceto fenofibrato, não foram estudadas. Em um estudo envolvendo 184 pacientes em que VYTORIN® 10/20 mg/dia e fenofibrato 160 mg/dia foram administrados concomitantemente durante até 12 semanas, nenhum paciente apresentou eventos relacionados à vesícula biliar. Os fibratos podem aumentar a excreção de colesterol na bile, levando a colelitíase.

A segurança e a eficácia da ezetimiba administrada concomitantemente com fenofibrato foram avaliadas em um estudo clínico (veja **EFEITOS ADVERSOS**); a administração concomitante da ezetimiba com outros fibratos não foi estudada. Em um estudo pré-clínico em cães, a ezetimiba aumentou o colesterol na bile. Embora a importância desse achado pré-clínico para humanos seja desconhecida, a administração concomitante de VYTORIN® com fibratos, exceto fenofibrato, não é recomendada até que o uso em pacientes seja estudado.

*Fenofibrato:* em um estudo farmacocinético, a administração concomitante do fenofibrato aumentou as concentrações totais da ezetimiba em aproximadamente 1,5 vez. Esse aumento não é considerado clinicamente significativo.

*Genfibrozila:* em um estudo farmacocinético, a administração concomitante da genfibrozila aumentou as concentrações totais da ezetimiba em aproximadamente 1,7 vezes. Esse aumento não é considerado clinicamente significativo. Não estão disponíveis dados clínicos.

*Niacina:* em um estudo que envolveu 15 adultos sadios, a administração concomitante de VYTORIN® (10/20 mg/dia durante 7 dias) causou aumento discreto nas AUCs médias de niacina (22%) e do ácido nicotínico (19%) administrados como comprimidos de liberação prolongada de NIASPAN (1.000 mg durante 2 dias e 2.000 mg durante 5 dias após jejum em gorduras). No mesmo estudo, a administração concomitante de NIASPAN aumentou discretamente as AUCs médias da ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), sinvastatina (20%) e sinvastatina ácida (35%). Esses aumentos não são considerados clinicamente significativos.

## **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 da atividade inibitória da HMG-CoA redutase ativa no plasma, 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 enquanto o paciente estiver tomando VYTORIN® (veja **ADVERTÊNCIAS, Miopatia/Rabdomiólise**).

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

A administração concomitante de ezetimiba (10 mg uma vez ao dia) não exerceu efeito significativo na biodisponibilidade da varfarina e no tempo de protrombina em um estudo que envolveu 12 indivíduos sadios do sexo masculino. Após a comercialização foi relatado aumento do INR (*International Normalized Ratio*) em pacientes para os quais se associou a ezetimiba à varfarina ou à fluindiona. A maioria desses pacientes também estava tomando outros medicamentos (veja **ADVERTÊNCIAS**).

O efeito de VYTORIN® sobre o tempo de protrombina não foi estudado.

*Antiácidos:* a administração concomitante de antiácidos diminuiu a taxa de absorção da ezetimiba, mas não teve efeito sobre 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 sob 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 sadia do grupo controle de outro estudo (n= 17). Em um estudo diferente, um paciente com insuficiência renal grave (depuração de creatinina de 13,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), submetido a transplante renal, que estava recebendo múltiplos medicamentos, inclusive ciclosporina, demonstrou exposição 12 vezes maior à ezetimiba total em comparação aos controles coincidentes. Em um estudo de dois períodos cruzados que envolveu doze indivíduos sadios, a administração diária de 20 mg/dia de ezetimiba durante 8 dias e de uma dose única de 100 mg de ciclosporina no 7º dia resultou em aumento médio de 15% na AUC da ciclosporina (variação de 10% de diminuição a 51% de aumento) em comparação com uma única dose de 100 mg de ciclosporina isoladamente (veja **ADVERTÊNCIAS**).

## **REAÇÕES ADVERSAS**

A segurança de VYTORIN® (ou da administração concomitante de ezetimiba e sinvastatina equivalente a VYTORIN®) foi avaliada em mais de 3.800 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= 1.236) durante três estudos de desenhos semelhantes e controlados com placebo:

***Distúrbios gastrintestinais:*** flatulência

***Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:*** mialgia

***Distúrbios do sistema nervoso:*** cefaléia

VYTORIN® Co-administrado com Fenofibrato

Em um estudo clínico controlado, o perfil de reações adversas relatadas para a administração concomitante de VYTORIN® com fenofibrato foi compatível com as relatadas para VYTORIN® e/ou fenofibrato apenas.

***Pacientes Pediátricos (10 a 17 Anos de Idade)***

Em um estudo envolvendo pacientes adolescentes (10 a 17 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (n = 248), o perfil de segurança e tolerabilidade do grupo que recebeu VYTORIN® foi semelhante ao de pacientes adultos que receberam VYTORIN® [veja **ADVERTÊNCIAS, Uso Pediátrico e RESULTADOS DE EFICÁCIA, Estudos Clínicos em Pacientes Pediátricos (10 a 17 Anos de Idade)**].

Experiência Pós-comercialização:

Os eventos adversos relatados com VYTORIN<sup>®</sup> são consistentes com aqueles previamente relatados com ezetimiba e/ou sinvastatina.

Outros eventos adversos comumente relatados com ezetimiba durante estudos clínicos: *distúrbios gastrintestinais*: dor abdominal, diarreia; *distúrbios gerais*: fadiga. Após a comercialização os seguintes eventos adversos foram relatados, independentemente da avaliação de causalidade: *distúrbios hematológicos e do sistema linfático*: trombocitopenia; *distúrbios hepato-biliares*: colelitíase, colecistite, hepatite; *distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivo e ósseo*: artralgia e, muito raramente, miopatia/rabdomiólise (veja **ADVERTÊNCIAS**); *distúrbios psiquiátricos*: depressão; *distúrbios do sistema nervoso*: tontura; parestesia; *exames laboratoriais*: CPK aumentada; elevações das transaminases hepáticas; *distúrbios da pele e do tecido subcutâneo*: reações de hipersensibilidade, incluindo erupções cutâneas e urticária (raras [ $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ]) e anafilaxia e angioedema (muito raras [ $<1/10.000$ ]); *distúrbios gastrintestinais*: náuseas (raras); pancreatite (muito rara).

#### **Co-administração de Ezetimiba com Fenofibrato**

Em um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, 625 pacientes com hiperlipidemia mista, receberam a administração concomitante de ezetimiba e fenofibrato durante até 12 semanas e 576, durante até 1 ano. Esse estudo não foi delineado para comparar grupos de tratamento em relação a eventos infreqüentes. As taxas de incidência (IC de 95% ) de elevações clinicamente importantes das transaminases séricas ( $> X 3$  LSN, consecutivas) foram 4,5% (1,9, 8,8) e 2,7% (1,2, 5,4) para a monoterapia com fenofibrato e para ezetimiba e fenofibrato administrados concomitantemente, respectivamente, ajustadas pelo tempo de exposição ao tratamento. As taxas de incidência correspondentes para colecistectomia foram 0,6% (0,0, 3,1) e 1,7% (0,6, 4,0) para a monoterapia com fenofibrato e para ezetimiba e fenofibrato administrados concomitantemente, respectivamente (veja **ADVERTÊNCIAS**). Não foram observadas elevações da CPK  $> 10$  x LSN, em nenhum grupo de tratamento nesse estudo.

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, náuseas, vômitos, pancreatite; *distúrbios gerais*: astenia; *distúrbios hepáticos*: hepatite/icterícia e muito raramente, insuficiência hepática; *distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivo e ósseo*: câibras musculares, miopatia, rabdomiólise (veja **ADVERTÊNCIAS**); *distúrbios do sistema nervoso*: tontura, parestesia, neuropatia periférica, comprometimento da memória; *distúrbios da pele e do tecido subcutâneo*: alopecia, prurido, erupções cutâneas; *distúrbios psiquiátricos*: insônia. Raramente foi relatada uma aparente síndrome de hipersensibilidade, com algumas das seguintes características: angioedema, síndrome semelhante ao lúpus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, VHS aumentada, artrite e artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, rubor facial e do pescoço (*flushing*), dispnéia e mal-estar.

#### **Achados de exames laboratoriais**

Em estudos clínicos controlados de administração concomitante, a incidência de elevações clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST  $\geq 3$  X LSN, consecutivas) foi de 1,7% entre os pacientes que receberam VYTORIN<sup>®</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 ( $\geq 10$  x LSN) em 0,2% dos pacientes que receberam VYTORIN<sup>®</sup>.

## **SUPERDOSE**

### **VYTORIN<sup>®</sup>**

Não pode ser recomendado nenhum tratamento específico para a superdosagem com VYTORIN<sup>®</sup>. No caso de superdosagem, devem ser empregadas medidas sintomáticas e de suporte. A administração concomitante de ezetimiba (1.000 mg/kg) e sinvastatina (1.000 mg/kg) foi bem tolerada em estudos de toxicidade oral, aguda, em camundongos e ratos. Não foram observados

sinais clínicos de toxicidade nesses animais. A DL<sub>50</sub> oral estimada para as duas espécies foi ezetimiba ≥1.000 mg/kg/sinvastatina ≥1.000 mg/kg.

***Ezetimiba***

Em estudos clínicos, a administração de ezetimiba, na posologia de 50 mg/dia a 15 indivíduos sadios 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.

**ARMAZENAGEM**

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

Não tome este medicamento após a expiração da data de validade impressa na embalagem.

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

---

## DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.0029.0135

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

Registrado e Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.  
Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP  
CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

MSD Technology Singapore Pte. Ltd.  
21 Tuas South Avenue 6 - 637766  
Cingapura

VYTORIN® 10/10, 10/20 e 10/40:

Embalado por:  
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.  
Rua 13 de Maio, 1.161 - Sousas, Campinas/SP

VYTORIN® 10/80:

Embalado por:  
Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V.  
Av. División del Norte 3377 – Col. Xotepingo  
México, D.F.

WPPI 072008

® 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)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**