

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

VYTORIN 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg ou 10 mg/80 mg Comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de ezetimiba e 10, 20, 40 ou 80 mg de sinvastatina.

Excipiente(s):

Cada comprimido de 10/10 mg contém 58,2 mg de lactose mono-hidratada

Cada comprimido de 10/20 mg contém 126,5 mg de lactose mono-hidratada

Cada comprimido de 10/40 mg contém 262,9 mg de lactose mono-hidratada

Cada comprimido de 10/80 mg contém 535,8 mg de lactose mono-hidratada

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos em forma de cápsula esbranquiçados com os códigos “311”, “312”, “313” ou “315” numa das faces.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

##### ***Hipercolesterolemia***

VYTORIN está indicado como terapêutica adjuvante da dieta para utilização em doentes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou hiperlipidémia mista, quando for adequada a utilização de uma associação medicamentosa:

- doentes não controlados de forma apropriada com uma estatina em monoterapia

- doentes já em tratamento com uma estatina e ezetimiba

VYTORIN contém ezetimiba e sinvastatina. A sinvastatina (20-40 mg) mostrou reduzir a frequência de acontecimentos cardiovasculares (ver secção 5.1). Ainda não foi demonstrado um efeito benéfico de VYTORIN ou de ezetimiba na morbidade e mortalidade cardiovascular.

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

VYTORIN está indicado como terapêutica adjuvante da dieta em doentes com HFHo. Os doentes podem também receber tratamentos adjuvantes adicionais (ex., aférese das lipoproteínas de baixa densidade [LDL]).

## **4.2 Posologia e modo de administração**

### ***Hipercolesterolemia***

O doente deverá estar a fazer uma dieta hipolipemiante adequada, devendo continuar esta dieta durante o tratamento com VYTORIN.

A via de administração é oral. O intervalo posológico do VYTORIN é de 10/10 mg/dia a 10/80 mg/dia, à noite. É possível que não sejam comercializadas todas as dosagens em todos os estados membros. A dose recomendada é de 10/20 mg/dia ou 10/40 mg/dia, administrada em dose única, à noite. A dose de 10/80 mg é apenas recomendada em doentes com hipercolesterolemia grave e elevado risco de complicações cardiovasculares que não tenham atingido os seus objectivos terapêuticos com as doses inferiores e quando é esperado que os benefícios superem os potenciais riscos (ver secção 4.4 e 5.1). Ao iniciar a terapêutica ou ao fazer ajustamentos da dose, devem ter-se em consideração o nível de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL) do doente, o risco para doença coronária e a resposta à terapêutica hipocolesterolemiantes em curso.

A dose de VYTORIN deve ser individualizada com base na eficácia conhecida das diferentes dosagens de VYTORIN (ver secção 5.1, Tabela 1) e na resposta à terapêutica hipocolesterolemiantes. Os ajustamentos posológicos, se necessários, devem ser feitos em intervalos não inferiores a 4 semanas. VYTORIN pode ser administrado com ou sem alimentos. O comprimido não deve ser partido.

### ***Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica***

A posologia recomendada para doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de VYTORIN 10/40 mg/dia ou 10/80 mg/dia à noite. VYTORIN pode ser usado como adjuvante de outras terapêuticas hipocolesterolemiantes (ex:LDL-aférese) nestes doentes ou quando não estiverem disponíveis tais terapêuticas.

### ***Co-administração com outros medicamentos***

VYTORIN deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 4 horas após a administração de um sequestrante do ácido biliar.

Em doentes a tomar diltiazem ou amlodipina concomitantemente com VYTORIN, a dose de VYTORIN não deve exceder 10/40 mg/dia (ver secções 4.4 e 4.5).

Em doentes a tomar amiodarona ou verapamil concomitantemente com VYTORIN, a dose de VYTORIN não deve exceder 10/20 mg/dia (ver secções 4.4 e 4.5).

Em doentes a tomar doses hipolipemiantes ( $\geq 1$ g/dia) de niacina concomitantemente com VYTORIN, a dose de VYTORIN não deve exceder 10/20 mg/dia (ver secções 4.4 e 4.5).

Em doentes a tomar ciclosporina ou danazol concomitantemente com VYTORIN, a dose de VYTORIN não deve exceder 10/10 mg/dia (ver secções 4.4 e 4.5).

### ***Utilização em Idosos***

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes idosos (ver secção 5.2).

### ***Utilização em Crianças e Adolescentes***

VYTORIN não é recomendado em crianças devido à ausência de dados de segurança e eficácia (ver secção 5.2).

### ***Utilização na Disfunção Hepática***

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática ligeira (pontuação entre 5 e 6 na escala de Child Pugh). O tratamento com VYTORIN não está recomendado em doentes com disfunção hepática moderada (pontuação entre 7 e 9 na escala de Child Pugh) ou grave (pontuação > 9 na escala de Child Pugh) (ver secções 4.4 e 5.2).

### ***Utilização na Disfunção Renal***

Não deve ser necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com insuficiência renal moderada. Se for considerado necessário o tratamento em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina  $\leq 30$  ml/min), as posologias acima de 10/10 mg/dia devem ser implementadas com precaução (ver secção 5.2).

## **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à ezetimiba, à sinvastatina ou a qualquer um dos excipientes.

Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

Doença do fígado activa ou elevações persistentes e inexplicadas das transaminases séricas.

A administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (ex. itraconazol, cetoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do VIH (ex: nelfinavir) e nefazodona) (ver secções 4.4 e 4.5).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### ***Miopatia/Rabdomiólise***

Na experiência pós-comercialização com ezetimiba, foram relatados casos de miopatia e rabdomiólise. A maioria dos doentes que desenvolveram rabdomiólise estava a tomar uma estatina concomitantemente com a ezetimiba. No entanto, a rabdomiólise foi relatada muito raramente com ezetimiba em monoterapia e muito raramente com a adição de ezetimiba a outros fármacos que se sabe estarem associados com um aumento do risco de rabdomiólise.

VYTORIN contém sinvastatina. A sinvastatina, tal como os outros inibidores da redutase da HMG-CoA, provoca ocasionalmente miopatia que se manifesta como dor, sensibilidade ou fraqueza musculares, associada a elevações de creatinaquinase (CK) correspondentes a mais de 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN). Por vezes a miopatia toma a forma de rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda secundária a mioglobínúria, tendo ocorrido raramente casos de morte. O risco de miopatia é aumentado pelos elevados níveis de actividade inibidora da redutase da HMG-CoA no plasma.

Tal como com os outros inibidores da redutase da HMG-CoA, o risco de miopatia/rabdomiólise depende da dose de sinvastatina. Numa base de dados de ensaios clínicos, com 41.413 doentes tratados com sinvastatina, 24.747 (aproximadamente 60 %) dos quais foram incluídos em estudos com um período de acompanhamento mediano de pelo menos 4 anos, a incidência de miopatia foi, aproximadamente, de 0,03 %, 0,08 % e 0,61 % com 20, 40 e 80 mg/dia, respectivamente.

Nestes ensaios, os doentes foram cuidadosamente monitorizados, tendo sido excluídos alguns medicamentos com interacção.

Num ensaio clínico no qual doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio foram tratados com sinvastatina 80 mg/dia (acompanhamento médio de 6,7 anos), a incidência de miopatia foi de, aproximadamente, 1,0% em comparação com 0,02% nos doentes a tomar 20 mg/dia. Cerca de metade destes casos de miopatia ocorreram durante o primeiro ano de tratamento. A incidência de miopatia durante cada ano de tratamento subsequente foi de aproximadamente 0,1%. (ver secções 4.8 e 5.1)

#### Medição da creatinaquinase

A creatinaquinase (CK) não deverá ser medida após o exercício físico vigoroso ou na presença de qualquer outra causa passível de aumentar os níveis de CK, uma vez que isto torna difícil a interpretação daqueles valores. Se os níveis basais de CK estiverem significativamente elevados ( $> 5 \times \text{LSN}$ ), deverão ser reavaliados após 5 a 7 dias para confirmar os resultados.

#### Antes do tratamento

Todos os doentes a iniciar terapêutica com VYTORIN, ou cuja dose de VYTORIN esteja a ser aumentada, devem ser avisados sobre o risco de miopatia e aconselhados a relatar de imediato qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza musculares que ocorram sem explicação.

Deve se ter precaução nos doentes com factores predisponentes para rabdomiólise. Os níveis de CK devem ser avaliados antes do início da terapêutica, para estabelecer um valor de referência basal, nas seguintes situações:

- Idosos (idade  $\geq 65$  anos)
- Sexo feminino
- Disfunção renal
- Hipotireoidismo não controlado
- História pessoal ou familiar de alterações musculares hereditárias
- História prévia de toxicidade muscular devida a estatinas ou fibratos
- Abuso de álcool.

Nestas situações, dever-se-á ter em consideração o risco do tratamento em relação ao possível benefício e recomenda-se a monitorização clínica. Se um doente já tiver tido anteriormente uma perturbação muscular com um fibrato ou com uma estatina, o tratamento com qualquer produto que contenha estatina (tal como o VYTORIN), apenas deverá ser iniciado com precaução. Se os níveis basais de CK estiverem significativamente elevados ( $> 5 \times \text{LSN}$ ), o tratamento não deverá ser iniciado.

#### Durante o tratamento

Se ocorrer dor, fraqueza ou câibras musculares durante o tratamento com VYTORIN, os níveis de CK devem ser medidos. Se estes níveis estiverem significativamente elevados ( $> 5 \times \text{LSN}$ ), na ausência de exercício físico vigoroso, o tratamento deverá ser interrompido. Se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário, ainda que os níveis de CK sejam  $< 5 \times \text{LSN}$ , poderá ser considerada a interrupção do tratamento. Se houver suspeita de miopatia por qualquer outra razão, o tratamento deverá ser interrompido.

Se os sintomas desaparecerem e os níveis de CK normalizarem, poderá ser considerada a reintrodução de VYTORIN ou a introdução de outro produto contendo estatina, na dosagem mais baixa, desde que seja efectuada uma monitorização cuidadosa.

Uma taxa superior de miopatia foi observada em doentes titulados para a dose de 80 mg de sinvastatina (ver secção 5.1). São recomendadas medições periódicas de CK, uma vez que podem ser úteis para identificar casos sub-clínicos de miopatia. No entanto, não existe garantia de que tais monitorizações previnam a miopatia.

A terapêutica com VYTORIN deve ser temporariamente interrompida durante alguns dias antes de grande cirurgia electiva e quando surjam estados médicos ou cirúrgicos graves.

*Medidas para reduzir o risco de miopatia causado pelas interacções medicamentosas (ver também secção 4.5)*

O risco de miopatia e rabdomiólise está significativamente aumentado pela utilização concomitante de VYTORIN com inibidores potentes do CYP3A4 (tais como o itraconazol, cetoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do VIH (ex: nelfinavir), nefazodona), assim como com ciclosporina, danazol e gemfibrozil (ver secção 4.2).

Devido à sinvastatina, componente do VYTORIN, o risco de miopatia e rabdomiólise está também aumentado pelo uso concomitante de outros fibratos, doses hipolipemiantes ( $\geq 1$  g/dia) de niacina ou pelo uso concomitante de amiodarona ou verapamil com doses mais elevadas de VYTORIN (ver secções 4.2 e 4.5). O risco é aumentado pela utilização concomitante de diltiazem ou amlodipina com VYTORIN 10 /80 mg (ver secções 4.2 e 4.5).. O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico com VYTORIN (ver secção 4.5).

Consequentemente, no que diz respeito aos inibidores do CYP3A4, a utilização concomitante de VYTORIN com itraconazol, cetoconazol, posaconazol, inibidores da protease do VIH (ex: nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodona está contra-indicada (ver secções 4.3 e 4.5). Se o tratamento com itraconazol, cetoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina ou telitromicina for inevitável, a terapêutica com VYTORIN tem que ser interrompida durante o tratamento. Além disso, deve ter-se precaução quando se associa VYTORIN com alguns inibidores menos potentes do CYP3A4: fluconazol, ciclosporina, verapamil, diltiazem (ver secções 4.2 e 4.5). Deve ser evitada a ingestão concomitante de sumo de toranja e de VYTORIN.

A dose de VYTORIN não deve exceder 10/10 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente ciclosporina ou danazol. Os benefícios da associação de VYTORIN 10 mg/10 mg por dia com ciclosporina ou danazol devem ser cuidadosamente ponderados em relação aos riscos potenciais destas associações (ver secções 4.2 e 4.5).

A utilização combinada de VYTORIN em doses superiores a 10/20 mg por dia com doses hipolipemiantes ( $\geq 1$  g/dia) de niacina deve ser evitada, excepto se for provável que o benefício clínico supere o risco aumentado de miopatia (ver secções 4.2 e 4.5).

Foram associados casos raros de miopatia/rabdomiólise com a administração concomitante de inibidores da redutase da HMG-CoA e doses modificadoras dos lípidos ( $\geq 1\text{g}/\text{dia}$ ) de niacina (ácido nicotínico). Qualquer um deles pode causar miopatia quando administrado isoladamente.

Os médicos que consideram a utilização de uma associação terapêutica com sinvastatina e doses modificadoras dos lípidos ( $\geq 1\text{g}/\text{dia}$ ) de niacina (ácido nicotínico) ou medicamentos contendo niacina devem ponderar cuidadosamente os potenciais benefícios e riscos e proceder a uma cuidadosa monitorização dos doentes para despiste de quaisquer sinais e sintomas de dor, sensibilidade ou fraqueza musculares, em particular durante os meses iniciais da terapêutica e ao aumentar a dose de cada um dos medicamentos.

Numa análise interina dos resultados de um estudo clínico a decorrer, uma comissão independente de monitorização da segurança identificou uma incidência de miopatia superior ao esperado em doentes de etnia chinesa a tomarem sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10mg/40 mg e ácido nicotínico/laropiprant 2000 mg/40 mg. Não houve uma aparente contribuição da ezetimiba para o aumento da incidência de miopatia. Por conseguinte, deve ter-se precaução ao tratar doentes de etnia chinesa com VYTORIN (especialmente com doses de 10 mg/40 mg ou superiores) co-administradas com doses modificadoras dos lípidos ( $\geq 1\text{g}/\text{dia}$ ) de niacina (ácido nicotínico) ou medicamentos contendo niacina. Devido ao risco de miopatia associado às estatinas ser dependente da dose, não é recomendada a utilização de VYTORIN 10/80 mg com doses modificadoras dos lípidos ( $\geq 1\text{g}/\text{dia}$ ) de niacina (ácido nicotínico) ou medicamentos contendo niacina em doentes de etnia chinesa. Desconhece-se se existe um risco aumentado de miopatia noutros doentes Asiáticos tratados com sinvastatina em co-administração com doses modificadoras dos lípidos ( $\geq 1\text{g}/\text{dia}$ ) de niacina (ácido nicotínico) ou medicamentos contendo niacina.

Deve ser evitada a utilização combinada de VYTORIN em doses superiores a 10/20 mg por dia com amiodarona ou verapamil, excepto se for provável que o benefício clínico supere o risco aumentado de miopatia (ver secções 4.2 e 4.5).

Deve ser evitada a utilização combinada de VYTORIN em doses superiores a 10/40 mg por dia com diltiazem ou amlodipina, excepto se for provável que o benefício clínico supere o risco aumentado de miopatia (ver secções 4.2 e 4.5).

Não foi estudada a segurança e a eficácia da administração de VYTORIN com fibratos. Existe um risco acrescido de miopatia quando a sinvastatina é utilizada concomitantemente com fibratos (especialmente o gemfibrozil). Por isso, a utilização concomitante de VYTORIN com fibratos não é recomendada (ver secção 4.5).

Os doentes tratados com ácido fusídico e VYTORIN devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.5). Pode ser considerada a suspensão temporária do tratamento com VYTORIN.

### ***Enzimas hepáticas***

Em ensaios clínicos de co-administração controlados em doentes tratados com ezetimiba e sinvastatina, observaram-se aumentos consecutivos ( $\geq 3 \times \text{LSN}$ ) das transaminases séricas (ver secção 4.8).

Recomenda-se que sejam realizados testes de função hepática antes do início da terapêutica com VYTORIN, e posteriormente quando indicado clinicamente. Doentes titulados para a dose de

10/80 mg devem fazer um teste adicional antes do início da titulação, 3 meses após a titulação para a dose de 10/80 mg, e periodicamente (por ex. semestralmente) no primeiro ano de tratamento. Deverá ser dada atenção especial aos doentes que desenvolvam níveis elevados das transaminases séricas, e, nestes doentes, os doseamentos deverão ser repetidos de imediato, e depois realizados mais frequentemente. Se os níveis das transaminases séricas mostrarem aumentos progressivos, especialmente se aumentarem para mais de 3 x LSN e forem persistentes, o fármaco deverá ser suspenso.

VYTORIN deve ser usado com precaução em doentes que consumam quantidades substanciais de álcool.

### ***Insuficiência Hepática***

Devido aos efeitos desconhecidos do aumento da exposição ao ezetimiba em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave, o VYTORIN não é recomendado (ver secção 5.2).

### ***Fibratos***

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do ezetimiba administrado com fibratos; consequentemente, a co-administração de VYTORIN e fibratos não é recomendada (ver secção 4.5).

### ***Ciclosporina***

Devem ser tomadas precauções quando se começa a administrar VYTORIN em simultâneo com ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitorizadas em doentes a receber VYTORIN e ciclosporina (ver secção 4.5).

### ***Anticoagulantes***

Se o VYTORIN for adicionado à varfarina, a outro anticoagulante cumarínico, ou à fluindiona, o *International Normalised Ratio* (INR) deve ser monitorizado de forma apropriada (ver secção 4.5).

### ***Doença pulmonar intersticial***

Foram notificados casos de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, incluindo sinvastatina, especialmente com tratamentos de longa duração (ver secção 4.8). Os sintomas observados incluem dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial, a terapêutica com VYTORIN deve ser interrompida.

### ***Excipiente***

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, com deficiência na lactase de Lapp ou com má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

### ***Interações farmacodinâmicas***

#### ***Interações com fármacos hipolipemiantes que podem causar miopatia quando administrados em monoterapia***

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, está aumentado durante a administração concomitante de sinvastatina com fibratos. Além disso, existe uma interacção farmacocinética da

sinvastatina com gemfibrozil, que resulta num aumento dos níveis plasmáticos de sinvastatina (ver a seguir *Interações farmacocinéticas*). Foram associados casos raros de miopatia/rabdomiólise com a co-administração de sinvastatina e doses modificadoras dos lípidos ( $\geq 1\text{g/dia}$ ) de niacina (ver secção 4.4).

Os fibratos podem aumentar a excreção de colesterol para a biliar, conduzindo a colelitíase. Num estudo pré-clínico realizado em cães, a ezetimiba aumentou o colesterol do suco biliar (ver secção 5.3). Apesar de se desconhecer a relevância deste resultado pré-clínico para a espécie humana, não se recomenda a co-administração de VYTORIN com fibratos (ver secção 4.4).

### Interações farmacocinéticas

As recomendações relativas a prescrição para os medicamentos com interação são resumidas no quadro seguinte (o texto fornece informações adicionais; ver também as secções 4.2, 4.3 e 4.4).

#### **Interações Medicamentosas Associadas com o Risco Aumentado de Miopatia/Rabdomiólise**

| <b>Medicamentos com interação</b>   | <b>Recomendações de prescrição</b>  |
|---|---|
| <i>Inibidores potentes do CYP3A4:</i><br>Itraconazol<br>Cetoconazol<br>Posaconazol<br>Eritromicina<br>Claritromicina<br>Telitromicina<br>Inibidores da protease do VIH (ex: nelfinavir)<br>Nefazodona | <b>Contra-indicados com VYTORIN</b>   |
| Fibratos  | Não recomendados com VYTORIN  |
| Ciclosporina<br>Danazol   | Não exceder 10/10 mg de VYTORIN por dia   |
| Amiodarona<br>Verapamil<br>Niacina ( $\geq 1\text{ g/dia}$ )  | Não exceder 10/20 mg de VYTORIN por dia   |
| Diltiazem<br>Amlodipina   | Não exceder 10/40 mg de VYTORIN por dia   |
| Ácido fusídico  | Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados. Pode ser considerada a suspensão temporária do tratamento com VYTORIN. |
| Sumo de toranja   | Evitar o sumo de toranja enquanto o VYTORIN estiver a ser tomado  |

### *Efeitos de outros medicamentos no VYTORIN*

#### **VYTORIN**

*Niacina:* Num estudo em 15 adultos saudáveis, a administração concomitante com VYTORIN (10/20 mg diários durante 7 dias) causou um pequeno aumento na AUC média da niacina (22%) e no ácido nicotínico (19%) administrados sob a forma de ácido nicotínico em comprimidos de

acção prolongada (1000 mg durante 2 dias e 2000 mg durante 5 dias após um pequeno-almoço com reduzido teor em matéria gorda). No mesmo estudo, a administração concomitante com ácido nicotínico aumentou causou um pequeno aumento na AUC média da ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), sinvastatina (20%) e sinvastatina ácido (35%). Estes aumentos não são considerados clinicamente significativos. (Ver secções 4.2 e 4.4).

Não foram realizados estudos de interacção medicamentosa com doses superiores de sinvastatina.

### *Ezetimiba*

*Anti-ácidos:* A administração concomitante de anti-ácidos diminuiu a taxa de absorção do ezetimiba, mas não teve qualquer efeito na biodisponibilidade do ezetimiba. Esta diminuição na taxa de absorção não é considerada clinicamente significativa.

*Colestiramina:* A administração concomitante de colestiramina diminuiu a área sob a curva (AUC) média de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucoronido) em aproximadamente 55 %. A redução adicional do C-LDL resultante da adição de VYTORIN à colestiramina pode ser diminuída por esta interacção (ver secção 4.2).

*Ciclosporina:* Num estudo realizado em oito doentes após transplante renal, com a depuração da creatinina >50 ml/min a receber uma dose fixa de ciclosporina, a administração de uma dose única de 10 mg de ezetimiba resultou num aumento de 3,4 vezes (intervalo de 2,3 a 7,9 vezes) da AUC média para a ezetimiba total em comparação com a população saudável, a receber a ezetimiba em monoterapia, do grupo controlo de outro estudo (n=17). Num outro estudo, um doente com transplante renal com insuficiência renal grave, a receber ciclosporina e outras múltiplas medicações, revelou uma exposição à ezetimiba total 12 vezes maior em comparação com os controlos simultâneos a receber ezetimiba em monoterapia. Num estudo cruzado de duas fases em doze indivíduos saudáveis, a administração diária de 20 mg de ezetimiba durante 8 dias com uma dose única de 100 mg de ciclosporina, no Dia 7, resultou num aumento médio de 15% da AUC da ciclosporina (num intervalo de redução de 10% a aumento de 51%) em comparação com uma dose única de 100 mg de ciclosporina em monoterapia. Não foi realizado um estudo controlado em doentes com transplante renal sobre o efeito da co-administração da ezetimiba na exposição destes doentes à ciclosporina. Deve-se ter precaução ao iniciar VYTORIN em doentes a receber ciclosporina. As concentrações de ciclosporina devem ser monitorizadas em doentes a receber VYTORIN e ciclosporina (ver secção 4.4).

*Fibratos:* A administração concomitante de fenofibrato ou gemfibrozil aumentou as concentrações totais de ezetimiba, respectivamente, em aproximadamente 1,5 e 1,7 vezes. Embora estes aumentos não sejam considerados clinicamente significativos, a co-administração de VYTORIN e fibratos não é recomendada (ver secção 4.4).

### *Sinvastatina*

A sinvastatina é um substrato do citocromo P450 3A4. Os inibidores potentes do citocromo P450 3A4 aumentam o risco de miopatia e de rabdomiólise através do aumento da concentração de actividade inibidora da redutase da HMG-CoA no plasma durante a terapêutica com sinvastatina. Estes inibidores incluem itraconazol, cetoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do VIH (ex: nelfinavir) e nefazodona. A administração concomitante de itraconazol resultou num aumento de mais de 10 vezes na exposição ao ácido da

sinvastatina (o metabolito beta-hidróxiácido activo). A telitromicina causou um aumento de 11 vezes na exposição ao ácido da sinvastatina.

Consequentemente, está contra-indicada a utilização concomitante de sinvastatina com itraconazol, cetoconazol, posaconazol, inibidores da protease do VIH (ex: nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodona. Se o tratamento com itraconazol, cetoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina ou telitromicina for inevitável, a terapêutica com VYTORIN deverá ser interrompida durante o tratamento. Deve ter-se precaução quando se associa VYTORIN com alguns inibidores menos potentes do CYP3A4: fluconazol, ciclosporina, verapamil, diltiazem (ver secções 4.2 e 4.4).

*Ciclosporina:* O risco de miopatia/rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de ciclosporina, particularmente com doses mais elevadas de VYTORIN (ver secções 4.2 e 4.4). Consequentemente, a dose de VYTORIN não deve exceder 10/10 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente ciclosporina. Apesar do mecanismo não ser totalmente compreendido, a ciclosporina demonstrou aumentar a AUC dos inibidores da redutase da HMG-CoA. O aumento na AUC do ácido da sinvastatina deve-se possivelmente, em parte, à inibição do CYP3A4.

*Danazol:*

O risco de miopatia e rabdomiólise aumenta com a administração concomitante de danazol e doses elevadas de VYTORIN (ver secções 4.2 e 4.4).

*Fluconazol*

Foram notificados casos raros de rabdomiólise associado à administração concomitante de sinvastatina e fluconazol (ver secção 4.4).

*Gemfibrozil:* O gemfibrozil aumenta a AUC do ácido da sinvastatina em 1,9 vezes, possivelmente devido à inibição da via metabólica de glucoronidação.

*Amiodarona:* O risco de miopatia e rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de amiodarona com doses superiores de sinvastatina (ver secção 4.4). Num ensaio clínico, foi notificada miopatia em 6 % dos doentes a tomar 80 mg de sinvastatina e amiodarona. Por isso, a dose de VYTORIN não deve exceder 10/20 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente medicação com amiodarona, a não ser se for provável que o benefício clínico supere o risco aumentado de miopatia e rabdomiólise.

*Bloqueadores dos canais de cálcio*

- *Verapamil:* O risco de miopatia e rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de verapamil com 40 mg ou 80 mg de sinvastatina (ver secção 4.4). Num estudo de farmacocinética, a administração concomitante de sinvastatina com verapamil resultou num aumento de 2,3 vezes da exposição ao ácido da sinvastatina, possivelmente devido, em parte, à inibição do CYP3A4. Consequentemente, a dose de VYTORIN não deve exceder 10/20 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente verapamil, excepto se for provável que o benefício clínico ultrapasse o risco aumentado de miopatia e rabdomiólise.

*Diltiazem:* O risco de miopatia e rabdomiólise está aumentado pela administração concomitante de diltiazem com 80 mg de sinvastatina (ver secção 4.4).. O risco de miopatia em doentes a tomar 40 mg de sinvastatina não foi aumentado pelo uso concomitante de diltiazem (ver secção 4.4). Num estudo de farmacocinética, a administração concomitante de diltiazem com sinvastatina

causou um aumento 2,7 vezes na exposição ao ácido da sinvastatina, possivelmente devido à inibição do CYP3A4. Consequentemente, a dose de VYTORIN não deve exceder 10/40 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente diltiazem, excepto se for provável que o benefício clínico ultrapasse o risco aumentado de miopatia e rabdomiólise.

- *Amlodipina*: Os doentes tratados com amlodipina concomitantemente com sinvastatina 80 mg têm um risco aumentado de miopatia. O risco de miopatia em doentes a tomar 40 mg de sinvastatina não foi aumentado pelo uso concomitante de amlodipina. Num estudo de farmacocinética, a administração concomitante de amlodipina com sinvastatina causou um aumento 1,6 vezes na exposição ao ácido da sinvastatina. Consequentemente, a dose de VYTORIN não deve exceder 10/40 mg por dia em doentes a tomar concomitantemente amlodipina, excepto se for provável que o benefício clínico ultrapasse o risco aumentado de miopatia e rabdomiólise.

*Ácido fusídico*: O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico com VYTORIN (ver secção 4.4). Não são conhecidas as vias metabólicas específicas do ácido fusídico no fígado, no entanto, pode suspeitar-se de uma interacção entre o ácido fusídico e os inibidores da redutase da HMG-CoA, que são metabolizados pelo CYP-3A4.

*Sumo de toranja*: O sumo de toranja inibe o citocromo P450 3A4. A ingestão concomitante de grandes quantidades (mais de 1 litro por dia) de sumo de toranja e sinvastatina resultou num aumento de 7 vezes na exposição ao ácido da sinvastatina. A ingestão de 240 ml de sumo de toranja de manhã e de sinvastatina à noite, resultou também num aumento de 1,9 vezes. Logo, deve ser evitada a ingestão de sumo de toranja durante o tratamento com VYTORIN.

*Colquicina*: Existem notificações de miopatia e rabdomiólise com a administração concomitante de colquicina e sinvastatina, em doentes com insuficiência renal. É recomendada a monitorização clínica diligente dos doentes que tomem esta associação.

*Rifampicina*: Sendo a rifampicina um potente indutor do CYP3A4, os doentes a fazer terapêutica prolongada com rifampicina (ex: tratamento da tuberculose) podem apresentar perda de eficácia da sinvastatina. Num estudo farmacocinético em voluntários saudáveis, a área sob a curva da concentração plasmática (AUC) para o ácido da sinvastatina diminuiu em cerca de 93% com a administração concomitante de rifampicina

#### *Efeitos do VYTORIN na farmacocinética de outros medicamentos*

##### *Ezetimiba*

Nos estudos pré-clínicos, demonstrou-se que a ezetimiba não induz as enzimas metabolizadoras de fármacos do citocromo P450. Não se observaram interacções farmacocinéticas clinicamente significativas entre a ezetimiba e os fármacos metabolizados pelos citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4, ou pela N-acetiltransferase.

*Anticoagulantes*: Num estudo em doze indivíduos adultos saudáveis do sexo masculino, a administração concomitante de ezetimiba (10 mg uma vez por dia) não teve efeito significativo na biodisponibilidade da varfarina e no tempo de protrombina. No entanto, houve relatos pós-comercialização do aumento do INR em doentes em que a ezetimiba foi adicionada à varfarina ou à fluindiona. Se o VYTORIN for adicionado à varfarina, a outro anticoagulante cumarínico ou à fluindiona, o INR deve ser monitorizado de forma apropriada (ver secção 4.4).

### *Sinvastatina*

A sinvastatina não tem um efeito inibidor no citocromo P450 3A4. Logo, não se espera que a sinvastatina afecte as concentrações plasmáticas de outras substâncias metabolizadas pelo citocromo P450 3A4.

*Anticoagulantes orais:* Em dois estudos clínicos, um realizado em voluntários saudáveis e o outro em doentes hipercolesterolémicos, a administração de 20-40 mg/dia de sinvastatina, potenciou ligeiramente o efeito dos anticoagulantes cumarínicos: o tempo de protrombina, registado como *Internacional Normalised Ratio* (INR) aumentou de um valor inicial de 1,7 para 1,8 no estudo efectuado em voluntários, e de 2,6 para 3,4 no estudo efectuado nos doentes. Foram relatados casos muito raros de aumento de INR. Nos doentes a tomar anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina deverá ser determinado antes de iniciar VYTORIN, e com a frequência necessária durante a fase inicial do tratamento, para assegurar que não ocorrerá alteração significativa no tempo de protrombina. Assim que se registar um tempo de protrombina estável, este poderá ser monitorizado a intervalos geralmente recomendados para doentes que tomam anticoagulantes cumarínicos. Caso se altere a dose ou se interrompa o tratamento com VYTORIN, dever-se-á repetir o mesmo procedimento. A terapêutica com sinvastatina não foi associada a hemorragias ou a alterações do tempo de protrombina em doentes que não tomam anticoagulantes.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez:

A aterosclerose é um processo crónico e uma suspensão episódica dos fármacos hipolipemiantes durante a gravidez deverá ter muito pouco impacto no risco a longo prazo associado a hipercolesterolemia primária.

### *VYTORIN*

VYTORIN é contra-indicado durante a gravidez. Não há dados clínicos disponíveis sobre a utilização de VYTORIN durante a gravidez. Os estudos realizados em animais, com a terapêutica de associação, demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

### *Sinvastatina*

Não foi estabelecida a segurança em mulheres grávidas. Não foram efectuados ensaios clínicos controlados com sinvastatina em mulheres grávidas. Foram recebidos relatos raros de anomalias congénitas após exposição intra-uterina a inibidores da redutase da HMG-CoA. Contudo, numa análise de aproximadamente 200 gestações, seguidas prospectivamente, expostas durante o primeiro trimestre a sinvastatina ou a outro fármaco estreitamente relacionado com um inibidor da redutase da HMG-CoA, a incidência de anomalias congénitas foi comparável à observada na população em geral. Este número de gestações foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento igual ou superior a 2,5 vezes de anomalias congénitas em relação à incidência de base.

Apesar de não haver evidência de que a incidência de anomalias congénitas nos recém-nascidos de doentes a tomar sinvastatina ou outro fármaco estreitamente relacionado com um inibidor da redutase da HMG-CoA difira da observada na população em geral, o tratamento materno com sinvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, que é um precursor da biossíntese do colesterol. Por estas razões, o VYTORIN não pode ser usado em mulheres grávidas, a tentar engravidar ou com suspeita de estarem grávidas. O tratamento com VYTORIN tem de ser

suspensão durante o período da gravidez ou até que se determine que a mulher não está grávida (ver secção 4.3).

#### *Ezetimiba*

Não há dados clínicos disponíveis sobre a utilização de ezetimiba durante a gravidez.

#### Aleitamento:

VYTORIN está contra-indicado durante o aleitamento. Estudos em ratos demonstraram que a ezetimiba é excretada no leite mamário. Desconhece-se se os componentes activos do VYTORIN são excretados no leite materno humano (ver secção 4.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, quando se conduzem veículos ou utilizam máquinas deverá ter-se em consideração que foram relatadas tonturas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Nos ensaios clínicos, foi avaliada a segurança de VYTORIN (ou a da co-administração de ezetimiba e sinvastatina equivalente ao VYTORIN) em aproximadamente 12,000 doentes.

As frequências de acontecimentos adversos são classificadas do seguinte modo: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), Muito raros ( $< 1/10.000$ ) incluindo relatos isolados.

Em doentes tratados com VYTORIN (N=2404), os seguintes acontecimentos adversos foram observados com uma incidência superior à do placebo (N=1340).

| <b>Reacções adversas ao VYTORIN com incidência superior à do placebo</b> |  |                   |
|--|--|-------------------|
| <b>Classe de sistema de órgãos</b>                                       | <b>Reacções adversas</b>   | <b>Frequência</b> |
| Exames complementares de diagnóstico                                     | aumento da ALT e/ou AST; aumento da CK sanguínea   | Frequentes        |
|  | aumento da bilirrubina sanguínea; aumento do ácido úrico sanguíneo; aumento da gama-glutamyltransferase; aumento do INR; presença de proteínas na urina; perda de peso | Pouco frequentes  |
| Doenças do sistema nervoso   | tonturas; cefaleia   | Pouco frequentes  |
| Doenças gastrointestinais  | dor abdominal; desconforto abdominal; dor abdominal superior; dispepsia; flatulência; náuseas; vômitos   | Pouco frequentes  |

|  |   |                  |
|--|---|------------------|
| Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                | prurido; exantema   | Pouco frequentes |
| Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos     | artralgia; espasmos musculares; fraqueza muscular; desconforto musculoesquelético; dor no pescoço; dor nas extremidades | Pouco frequentes |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | astenia; fadiga; indisposição; edema periférico   | Pouco frequentes |
| Perturbações do foro psiquiátrico                          | distúrbios do sono  | Pouco frequentes |

Em doentes tratados com VYTORIN (N=9595), os seguintes acontecimentos adversos foram observados com uma incidência superior à das estatinas administradas isoladamente (N=8883).

| <b>Reacções adversas ao VYTORIN com incidência superior à das estatinas</b> |   |                   |
|---|---|-------------------|
| <b>Classe de sistema de órgãos</b>  | <b>Reacções adversas</b>  | <b>Frequência</b> |
| Exames complementares de diagnóstico  | aumento da ALT e/ou AST   | Frequentes        |
|   | Aumento da bilirrubina sanguínea; aumento da CK sanguínea; aumento da gama-glutamyltransferase                | Pouco frequentes  |
| Doenças do sistema nervoso  | cefaleia; parestesia  | Pouco frequentes  |
| Doenças gastrointestinais   | distensão abdominal; diarreia; xerostomia; dispepsia; flatulência; doença do refluxo gastroesofágico; vômitos | Pouco frequentes  |
| Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                                 | prurido; exantema; urticária  | Pouco frequentes  |
| Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos                      | mialgia   | Frequentes        |
|   | artralgia; dor lombar; espasmos musculares; fraqueza muscular; dor musculoesquelética; dor nas extremidades   | Pouco frequentes  |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração                  | astenia; dor torácica; fadiga; edema periférico   | Pouco frequentes  |
| Perturbações do foro psiquiátrico   | insónia   | Pouco frequentes  |

### **Valores laboratoriais**

Nos ensaios de co-administração, a incidência de aumentos clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST  $\geq 3$  X LSN, consecutivos) foi de 1,7 % para os doentes tratados com VYTORIN. Estes aumentos foram geralmente assintomáticos, não associados a

colestase, e regressaram aos valores iniciais após interrupção da terapêutica ou com a continuação do tratamento (ver secção 4.4).

Foram observados aumentos clinicamente importantes da CK ( $\geq 10$  X LSN) em 0,2% dos doentes tratados com VYTORIN.

### ***Experiência pós-comercialização***

VYTORIN

*As seguintes reacções adversas adicionais foram notificadas na utilização pós-comercialização com o VYTORIN ou em estudos clínicos ou estudos de pós-comercialização, utilizando as substâncias activas isoladamente VYTORIN.*

***Doenças do sangue e do sistema linfático:*** trombocitopenia, anemia

***Doenças do sistema nervoso:*** neuropatia periférica, compromisso da memória

***Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:*** tosse, dispneia, doença pulmonar intersticial (ver secção 4.4).

***Doenças gastrointestinais:*** obstipação; gastrite

***Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:*** alopecia; eritema multiforme, reacções de hipersensibilidade, incluindo exantema, urticária, anafilaxia, angioedema.

***Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:*** câibras musculares; miopatia\* (incluindo miosite)/rabdomiólise com ou sem insuficiência renal aguda (ver secção 4.4).

\* Num ensaio clínico, foi frequente a ocorrência de miopatia em doentes tratados com sinvastatina 80 mg/dia em comparação com os doentes tratados com 20 mg/dia (respectivamente 1,0% vs 0,02%).

***Doenças do metabolismo e da nutrição:*** diminuição do apetite

***Vasculopatias:*** afrontamento; hipertensão

***Perturbações gerais e alterações no local de administração:*** dor

***Afecções Hepatobiliares:*** hepatite/icterícia; insuficiência hepática; colelitíase; colecistite

***Doenças dos órgãos genitais e da mama:*** disfunção erétil

***Perturbações do foro psiquiátrico:*** depressão, insónia

Foi notificada raramente uma aparente síndrome de hipersensibilidade, que incluía algumas das seguintes características: angioedema, síndrome do tipo lúpus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, aumento da velocidade de sedimentação dos eritrócitos, artrite e artralgia, urticária, reacções de fotossensibilidade, pirexia, rubor, dispneia e mal-estar.

***Valores Laboratoriais:*** fosfatase alcalina elevada; teste da função hepática alterado.

Foram notificados os seguintes efeitos adversos adicionais com algumas estatinas:

- Distúrbios do sono, incluindo pesadelos
- Perda de memória
- Disfunção sexual

#### **4.9 Sobredosagem**

##### *VYTORIN*

Em caso de sobredosagem, dever-se-ão adoptar medidas sintomáticas e de suporte. A co-administração de ezetimiba (1000 mg/kg) e sinvastatina (1000 mg/kg) foi bem tolerada em estudos de toxicidade oral aguda realizados em ratinhos e ratos. Não foram observados quaisquer sinais de toxicidade nestes animais. A DL<sub>50</sub> oral estimada para ambas as espécies foi de ezetimiba  $\geq 1000$  mg/kg/sinvastatina  $\geq 1000$  mg/kg.

##### *Ezetimiba*

Nos estudos clínicos, a administração de 50 mg/dia de ezetimiba a 15 indivíduos saudáveis até um período de 14 dias, ou de 40 mg/dia a 18 doentes com hipercolesterolemia primária até um período de 56 dias foi, de modo geral, bem tolerada. Foram notificados poucos casos de sobredosagem; a maioria não foi associada a experiências adversas. As experiências adversas relatadas não foram graves. Nos animais, não foi observada toxicidade após a administração oral de doses únicas de 5000 mg/kg de ezetimiba em ratos e ratinhos, e de 3000 mg/kg em cães.

##### *Sinvastatina*

Foram notificados alguns casos de sobredosagem; a dose máxima tomada foi de 3,6 g. Todos os doentes recuperaram sem sequelas.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 3.7 - Aparelho cardiovascular. Antidislipidémicos.

Inibidores da redutase da HMG-CoA em associação com outros agentes modificadores dos lípidos, código ATC: C10BA02

VYTORIN (ezetimiba/sinvastatina) é um produto hipolipemiante que inibe de modo selectivo a absorção intestinal de colesterol e esteróis vegetais relacionados e que inibe a síntese endógena de colesterol.

Mecanismo de acção:

##### *VYTORIN*

O colesterol plasmático resulta da absorção intestinal e da síntese endógena. VYTORIN contém ezetimiba e sinvastatina, dois compostos hipolipemiantes com mecanismos de acção complementares. VYTORIN reduz o colesterol total elevado (C-total), o C-LDL, a apolipoproteína B (Apo B), os triglicéridos (TG) e o colesterol das lipoproteínas de densidade não elevada (C-não-HDL) e aumenta o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL) através da dupla inibição da absorção e síntese do colesterol.

### *Ezetimiba*

A ezetimiba inibe a absorção intestinal de colesterol. Ezetimiba é activa por via oral e possui um mecanismo de acção diferente dos mecanismos das outras classes de compostos hipocolesterolemiantes (ex., estatinas, sequestrantes dos ácidos biliares [resinas], derivados do ácido fibríco e estanois vegetais). O alvo molecular da ezetimiba é o transportador esterol, *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1), que é o responsável pela absorção intestinal do colesterol e de fitoesteróis.

A ezetimiba fixa-se na bordadura em escova do intestino delgado e inibe a absorção de colesterol, conduzindo a uma diminuição do aporte de colesterol intestinal para o fígado; as estatinas diminuem a síntese hepática de colesterol e em conjunto, estes diferentes mecanismos originam uma redução complementar do colesterol. Num estudo clínico com duração de 2 semanas realizado em 18 doentes hipercolesterolémicas, a ezetimiba inibiu a absorção intestinal de colesterol em cerca de 54 %, em comparação com o placebo.

Foram realizados vários estudos pré-clínicos para determinar a selectividade da ezetimiba na inibição da absorção de colesterol. A ezetimiba inibiu a absorção de colesterol-[<sup>14</sup>C], sem qualquer efeito na absorção de triglicéridos, ácidos gordos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol, ou das vitaminas lipossolúveis A e D.

### *Sinvastatina*

Após a administração oral, a sinvastatina, uma lactona inactiva, é hidrolisada no fígado na forma do beta-hidroxiácido activo correspondente, que tem uma actividade significativa na inibição da redutase da HMG-CoA (redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA). Esta enzima catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato, um passo inicial e limitante da velocidade de biossíntese do colesterol.

A sinvastatina demonstrou reduzir as concentrações normais ou elevadas de C-LDL. As LDL são formadas por proteínas de muito baixa densidade (VLDL) e são catabolisadas predominantemente pelo receptor de elevada afinidade das LDL. O mecanismo de redução das LDL pela sinvastatina pode envolver a diminuição da concentração do colesterol das VLDL (VLDL-C) e a indução do receptor das LDL, conduzindo a uma diminuição da produção e ao aumento do catabolismo do C-LDL. A apolipoproteína B também diminui substancialmente durante o tratamento com sinvastatina. Além disso, a sinvastatina aumenta moderadamente o C-HDL e reduz os TG plasmáticos. Como resultado destas alterações, os rácios de C- total/C-HDL e de C-LDL/C-HDL são reduzidos.

## ***ENSAIOS CLÍNICOS***

Em estudos clínicos controlados, VYTORIN reduziu significativamente o C-total, o C-LDL, a Apo B, os TG e o C-não-HDL, e aumentou o C-HDL em doentes com hipercolesterolemia.

### ***Hipercolesterolemia Primária***

Num estudo com duração de 8 semanas, em dupla ocultação, controlado com placebo, realizado em 240 doentes com hipercolesterolemia, já a tomar sinvastatina em monoterapia, que não atingiram o alvo de C-LDL (2,6 a 4,1 mmol/l [100 a 160 mg/dl], dependendo dos valores iniciais) definidos pelo *National Cholesterol Education Program* (NCEP), foram aleatoriamente distribuídos para tomar 10 mg de ezetimiba ou placebo, adicionalmente à sua terapêutica em curso com sinvastatina. Dos doentes tratados com estatina, que no início não tinham atingido o alvo de C-LDL (~80 %), significativamente mais doentes distribuídos aleatoriamente para o

grupo do ezetimiba co-administrado com sinvastatina, atingiram o alvo de C-LDL na avaliação final do estudo, em comparação com os doentes distribuídos aleatoriamente para o grupo do placebo co-administrado com sinvastatina, respectivamente, 76% e 21,5%. As diminuições de C-LDL correspondentes para o ezetimiba, ou para o placebo, co-administrados com sinvastatina, foram também significativamente diferentes (27% ou 3%, respectivamente). Além disso, a ezetimiba co-administrada com sinvastatina, diminuiu significativamente o C-total, a Apo B e os TG, em comparação com o placebo co-administrado com sinvastatina.

Num estudo com duração de 24 semanas, em dupla ocultação, multicêntrico, realizado em 241 doentes com diabetes mellitus tipo 2, tratados com tiazolidinedionas (roziglitazona ou pioglitazona) durante um período mínimo de 3 meses e com sinvastatina 20 mg, durante um período mínimo de 6 semanas, os quais apresentavam C-LDL médio de 2,4 mmol/L (93 mg/dl), foram distribuídos aleatoriamente para tomar sinvastatina 40 mg ou os ingredientes activos co-administrados, equivalentes ao VYTORIN 10 mg/20 mg. O VYTORIN 10 mg/20 mg foi significativamente mais eficaz do que a duplicação da dose de sinvastatina para 40 mg, na redução adicional do C-LDL (-21% e 0%, respectivamente), C-total (-14% e -1%, respectivamente), Apo B (-14% e -2%, respectivamente) e C-não-HDL (-20% e -2%, respectivamente), além das reduções observadas com a sinvastatina 20 mg. Os resultados para o C-HDL e para os TG entre os dois grupos de tratamento não foram significativamente diferentes. Os resultados não foram afectados pelo tipo de tratamento com tiazolidinediona.

A eficácia das diferentes dosagens de VYTORIN (10/10 a 10/80 mg/dia) foi demonstrada num estudo multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com placebo, com duração de 12 semanas, incluindo todas as dosagens de VYTORIN e todas as dosagens relevantes de sinvastatina. Quando comparados os doentes tratados com todas as dosagens de VYTORIN com os doentes tratados com várias dosagens de sinvastatina, verificou-se que VYTORIN baixa significativamente o C-total, o C-LDL e os TG (ver Tabela 1), assim como a Apo B (-42% e -29% respectivamente), C-não-HDL (-49% e -34%, respectivamente) e a proteína-C-reactiva (-33% e -9%, respectivamente). Os efeitos de VYTORIN no C-HDL são semelhantes aos efeitos observados com a sinvastatina. Outras análises mostraram que VYTORIN aumenta significativamente o C-HDL quando comparado com placebo.

### **Tabela 1**

#### **Resposta ao VYTORIN em Doentes com Hipercolesterolemia Primária (% Média<sup>a</sup> da Variação a partir dos Valores Iniciais<sup>b</sup>)**

| <b>Tratamento</b><br>(Dose Diária)                           | <b>N</b>   | <b>C-<br/>Total</b> | <b>C-LDL</b> | <b>C-HDL</b> | <b>TG<sup>a</sup></b> |
|--|------------|---------------------|--------------|--------------|-----------------------|
| Total de dados<br>(Total de doses de<br>VYTORIN)             | <b>353</b> | -38                 | -53          | +8           | -28                   |
| <b>Total de dados</b><br>(Total de doses de<br>sinvastatina) | <b>349</b> | -26                 | -38          | +8           | -15                   |
| Ezetimiba 10 mg  | <b>92</b>  | -14                 | -20          | +7           | -13                   |
| Placebo  | <b>93</b>  | +2                  | +3           | +2           | -2                    |

| VYTORIN (dose)      |           |     |     |     |     |
|---------------------|-----------|-----|-----|-----|-----|
| 10/10               | <b>87</b> | -32 | -46 | +9  | -21 |
| 10/20               | <b>86</b> | -37 | -51 | +8  | -31 |
| 10/40               | <b>89</b> | -39 | -55 | +9  | -32 |
| 10/80               | <b>91</b> | -43 | -61 | +6  | -28 |
| Sinvastatina (dose) |           |     |     |     |     |
| 10 mg               | <b>81</b> | -21 | -31 | +5  | -4  |
| 20 mg               | <b>90</b> | -24 | -35 | +6  | -14 |
| 40 mg               | <b>91</b> | -29 | -42 | +8  | -19 |
| 80 mg               | <b>87</b> | -32 | -46 | +11 | -26 |

<sup>a</sup> Triglicéridos, % média da variação a partir dos valores iniciais

<sup>b</sup> Valores iniciais – sem terapêutica hipocolesterolemiantes

<sup>c</sup> Todas as dosagens de VYTORIN (10/10-10/80) reduziram significativamente o C-total, C-LDL e TG, comparados com a sinvastatina, e aumentaram significativamente o C-HDL, comparado com o placebo.

Num estudo de concepção semelhante, os resultados para todos os parâmetros lipídicos foram geralmente consistentes. Numa análise combinada destes dois estudos, a resposta lipídica ao VYTORIN foi semelhante em doentes com níveis de TG superiores ou inferiores a 200 mg/dl.

Num estudo clínico (ENHANCE) multicêntrico, controlado, em dupla-ocultação, 720 doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram distribuídos aleatoriamente para receber 10 mg de ezetimiba em associação com 80 mg de sinvastatina (n=357) ou 80 mg de sinvastatina isoladamente (n=363) durante dois anos. O objectivo principal do estudo era investigar o efeito da terapêutica de associação ezetimiba/sinvastatina na espessura da carótida intima-media em comparação com a sinvastatina em monoterapia. Ainda não foi demonstrado o impacto deste marcador substituto na morbidade e mortalidade cardiovascular.

O parâmetro de avaliação final, a alteração média na espessura da carótida intima-media de todos os seis segmentos da carótida, não diferiu significativamente (p=0,29) entre os dois grupos de tratamento como avaliado por ultrasonografia modo-B. Com a 10 mg de ezetimiba em associação com 80 mg de sinvastatina ou 80 mg de sinvastatina isoladamente, a espessura da carótida intima-media aumentou respectivamente, 0,0111 mm e 0,0058 mm, durante o período de dois anos de duração do estudo (valores iniciais médios da espessura da íntima-média carotídea, respectivamente 0,68 mm e 0,69 mm).

Ezetimiba a 10 mg em associação com 80 mg de sinvastatina diminuíram o C-LDL, C-total, Apo B e TG significativamente mais do que sinvastatina a 80 mg. A percentagem de aumento do C-HDL foi idêntica nos dois grupos de tratamento. As reacções adversas notificadas para 10 mg de ezetimiba em associação com 80 mg de sinvastatina foram consistentes com o seu perfil de segurança conhecido.

O VYTORIN contém sinvastatina. Em dois ensaios clínicos de grande dimensão controlados com placebo, o *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (20-40 mg; N=4.444 doentes) e o *Heart Protection Study* (40 mg; N=20.536 doentes), os efeitos do tratamento com sinvastatina foram avaliados em doentes com risco elevado para acontecimentos coronários devido a doença coronária pré-existente, diabetes, doença dos vasos periféricos, história de AVC ou outra doença

vascular cerebral. A sinvastatina provou reduzir: o risco de mortalidade total através da redução de mortes por doença coronária; o risco de enfarte do miocárdio não-fatal e AVC; e a necessidade de procedimentos de revascularização coronários de não-coronários.

O *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine* (SEARCH) avaliou o efeito do tratamento com sinvastatina 80 mg versus 20 mg (acompanhamento mediano de 6,7 anos) relativamente aos Acontecimentos Vasculares Major (AVM; definidos como Doença Coronária fatal, Enfarte do Miocárdio não-fatal, procedimento de revascularização coronário, acidente vascular cerebral fatal ou não-fatal ou procedimento de revascularização periférico) em 12.064 doentes com antecedentes de enfarte de miocárdio. Não houve diferença significativa na incidência de acontecimentos vasculares major entre os dois grupos; sinvastatina 20 mg (n=1553; 25,7%) vs. Sinvastatina 80 mg (n=1477; 24,5%); RR 0,94; IC 95%: 0,88 a 1,01. A diferença absoluta no C-LDL entre os dois grupos durante o decurso do estudo foi de  $0,35 \pm 0,01$  mmol/l. Os perfis de segurança foram idênticos entre os dois grupos de tratamento excepto a incidência de miopatia que foi de cerca de 1,0% para os doentes a tomar sinvastatina 80 mg em comparação com 0,02% nos doentes a tomar sinvastatina 20 mg. Aproximadamente metade destes casos de miopatia ocorreu durante o primeiro ano do tratamento. A incidência da miopatia durante cada ano de tratamento subsequente foi de aproximadamente 0,1%.

Ainda não foi demonstrado um efeito benéfico de VYTORIN ou de ezetimiba na morbilidade e mortalidade cardiovascular.

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

Um estudo com duração de 12 semanas, em dupla ocultação, com distribuição aleatória, foi realizado em doentes com diagnóstico clínico e/ou genotípico de HFHo. Os resultados foram analisados num subgrupo de doentes (n=14) a tomar sinvastatina 40 mg no início do tratamento. O aumento da dose de sinvastatina de 40 mg para 80 mg (n=5) produziu uma redução do C-LDL de 13% relativamente ao valor inicial com sinvastatina 40 mg. A co-administração de ezetimiba e sinvastatina equivalente a VYTORIN (combinação de 10 mg/40 mg e 10 mg/80 mg, n=9) produziu uma redução de C-LDL de 23% relativamente ao valor inicial com sinvastatina 40 mg. Nos doentes a quem foi co-administrado ezetimiba e sinvastatina equivalente a VYTORIN (10 mg/80 mg, n=5), observou-se uma redução do C-LDL de 29% relativamente ao valor inicial com sinvastatina 40 mg.

#### ***Estenose da Aorta***

O "Simvastatin and Ezetimibe for the treatment of Aortic Stenosis (SEAS)" foi um estudo multicêntrico, em dupla-ocultação, controlado com placebo com a duração média de 4,4 anos realizado em 1873 doentes com estenose da aorta assintomática (EA), documentada por Doppler – medição do pico de **velocidade do fluxo aórtico**, no intervalo de 2,5 a 4,0 m/s. Apenas foram incluídos doentes que se considerou não necessitarem de tratamento com estatina para redução do risco de doença cardiovascular aterosclerótica. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente na proporção de 1:1 para receber placebo ou a co-administração 10 mg de sinvastatina e 40 mg de sinvastatina por dia.

O parâmetro de avaliação final primário foi composto por acontecimentos cardiovasculares major que consistiam de morte cardiovascular, cirurgia de substituição da válvula aórtica, insuficiência cardíaca congestiva como resultado da progressão da EA, enfarte do miocárdio não-fatal, enxerto

de bypass da artéria coronária (CABG), intervenção coronária percutânea (ICP), hospitalização por angina instável e acidente vascular cerebral não-hemorrágico. Os parâmetros de avaliação final secundários essenciais foram compostos por sub-grupos de categorias de acontecimentos do parâmetro de avaliação final primário.

Em comparação com o placebo, ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg não reduziu significativamente o risco de acontecimentos cardiovasculares major. O resultado primário ocorreu em 333 doentes (35,3%) no grupo da ezetimiba/sinvastatina e em 355 doentes (38,2%) no grupo do placebo (taxa de risco no grupo ezetimiba/sinvastatina; 0,96; intervalo de confiança 95%, 0,83 a 1,12;  $p=0,59$ ). Foi realizada a substituição da válvula aórtica em 267 doentes (28,3%) no grupo da ezetimiba/sinvastatina e em 278 doentes (29,9%) no grupo do placebo (taxa de risco; 1,00; IC 95%, 0,84 a 1,18;  $p=0,97$ ). Um número inferior de doentes teve acontecimentos cardiovasculares isquémicos no grupo da ezetimiba/sinvastatina ( $n=148$ ) do que no grupo do placebo ( $n=187$ ) (taxa de risco; 0,78; IC 95%, 0,63 a 0,97;  $p=0,02$ ), principalmente devido ao menor número de doentes que foram submetidos a enxerto de bypass da artéria coronária.

Ocorreu mais frequentemente cancro no grupo da ezetimiba/sinvastatina (105 versus 70,  $p=0,01$ ). A relevância clínica desta observação é incerta. Numa meta-análise que incluiu resultados provisórios de dois grandes estudos, a longo-prazo, ainda a decorrer com a ezetimiba/sinvastatina ( $n=10.319$  tratados com activo, 10.298 tratados com controlo; doente-anos=18.246 tratados com activo, 18.255 tratados com controlo) não houve uma taxa aumentada de cancro (313 tratados com activo, 326 tratados com controlo; taxa de risco, 0,96; intervalo de confiança 95%; 0,82 a 1,12;  $P=0,61$ ).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não se observou qualquer interacção farmacocinética com a co-administração de ezetimiba e sinvastatina.

### **Absorção:**

#### **VYTORIN**

VYTORIN é bioequivalente à co-administração de ezetimiba e sinvastatina.

#### *Ezetimiba*

Após administração oral, o ezetimiba é rapidamente absorvido e amplamente conjugado para formar um glucoronido fenólico farmacologicamente activo (glucoronido de ezetimiba). A média das concentrações plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) ocorre no período de 1 a 2 horas para o glucoronido de ezetimiba e no período de 4 a 12 horas para o ezetimiba. A biodisponibilidade absoluta do ezetimiba não pode ser determinada, uma vez que o composto é virtualmente insolúvel em meio aquoso apropriado para injeção.

A administração concomitante de alimentos (refeições ricas em gorduras ou sem gorduras) não teve qualquer efeito na biodisponibilidade oral do ezetimiba, quando administrado como comprimidos de 10 mg.

#### *Sinvastatina*

A disponibilização do  $\beta$ -hidroxiácido activo para a circulação sistémica após a administração de uma dose oral de sinvastatina foi inferior a 5 % da dose, o que é consistente com a considerável extracção de primeira passagem hepática. Os metabolitos principais da sinvastatina presentes no plasma humano são o  $\beta$ -hidroxiácido e quatro metabolitos activos adicionais.

Relativamente ao estado de jejum, os perfis plasmáticos dos inibidores activos e totais não foram afectados quando a sinvastatina foi administrada imediatamente antes de uma refeição teste.

### ***Distribuição:***

#### *Ezetimiba*

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

#### *Sinvastatina*

A sinvastatina e o seu  $\beta$ -hidroxiácido ligam-se às proteínas plasmáticas humanas (95%).

A farmacocinética de doses únicas e múltiplas de sinvastatina mostraram que não ocorreu qualquer acumulação do fármaco após a administração múltipla. Em todos os estudos de farmacocinética acima descritos, a concentração plasmática máxima dos inibidores ocorreu 1,3 a 2,4 horas após a administração.

### ***Biotransformação:***

#### *Ezetimiba*

A ezetimiba é metabolizada principalmente no intestino delgado e no fígado através da conjugação em glucuronido (reacção de fase II) com subsequente excreção biliar. Em todas as espécies estudadas foi observado um metabolismo oxidativo mínimo (reacção de fase I). O ezetimiba e o glucuronido de ezetimiba são os principais compostos derivados do fármaco detectados no plasma, constituindo aproximadamente 10 a 20 % e 80 a 90 % do fármaco total no plasma, respectivamente. Tanto o ezetimiba como o glucuronido de ezetimiba são eliminados lentamente do plasma, evidenciando-se significativa recirculação entero-hepática. A semi-vida do ezetimiba e do glucuronido de ezetimiba é de aproximadamente 22 horas.

#### *Sinvastatina*

A sinvastatina é uma lactona inactiva que é rapidamente hidrolisada *in vivo* no correspondente  $\beta$ -hidroxiácido, que é um potente inibidor da redutase da HMG-CoA. A hidrólise ocorre principalmente no fígado; a velocidade de hidrólise no plasma humano é muito baixa.

No ser humano, a sinvastatina é bem absorvida e sofre uma considerável extracção de primeira passagem hepática. A extracção no fígado é dependente da circulação sanguínea hepática. O fígado é o seu principal local de acção, com a subsequente extracção dos equivalentes de fármaco na biliar. Consequentemente, a disponibilidade do fármaco activo para a circulação sistémica é baixa.

Após uma injeção intravenosa do metabolito  $\beta$ -hidroxiácido, a sua semi-vida foi em média, 1,9 horas.

### ***Eliminação:***

#### *Ezetimiba*

Após administração oral de <sup>14</sup>C-ezetimiba (20 mg) a seres humanos, o ezetimiba total representou aproximadamente 93 % da radioactividade total no plasma. Durante um período de colheita de 10 dias, foram detectados aproximadamente 78 % e 11 % da radioactividade administrada, respectivamente, nas fezes e na urina. Após 48 horas, os níveis de radioactividade não eram detectáveis no plasma.

#### *Sinvastatina*

Após a administração oral de uma dose de sinvastatina radioactiva ao homem, 13 % da radioactividade foi excretada na urina e 60 % nas fezes, no período de 96 horas. A quantidade recuperada nas fezes representa os equivalentes de medicamento absorvido e excretado na bÍlis, assim como medicamento não absorvido. Após uma injecco intravenosa do metabolito beta-hidroxiácido, foi excretada na urina uma média de apenas 0,3 % da dose IV, como inibidores.

#### ***Populações Especiais:***

##### *Doentes Pediátricos*

A absorcco e metabolismo do ezetimiba são semelhantes entre crianccas e adolescentes (10 a 18 anos) e em adultos. Com base no ezetimiba total, não ha diferenccas farmacocinéticas entre adolescentes e adultos. Não existem disponÍveis dados farmacocinéticos da populacco pediátrica <10 anos de idade. A experiéncia clÍnica em doentes pediátricos e adolescentes (dos 9 aos 17 anos) foi limitada aos doentes com HFHo ou com sitosterolémia (ver secção 4.2).

##### *Doentes Geriátricos*

As concentrações plasmáticas do ezetimiba total são cerca de 2 vezes superiores nos idosos (≥ 65 anos) em relação às dos jovens (18 a 45 anos). A reducco do C-LDL e o perfil de segurancca são comparáveis entre os indivÍduos idosos e mais jovens tratados com ezetimiba (ver secção 4.2).

##### *Insuficiéncia Hepática*

Após a administração de uma dose única de 10 mg de ezetimiba, a AUC média para o ezetimiba total sofreu um aumento de aproximadamente 1,7 vezes em doentes com insuficiéncia hepática ligeira (pontuação de 5 ou 6 na escala de Child Pugh), em comparação com os indivÍduos saudáveis. Num estudo com duração de 14 dias, com doses múltiplas (10 mg por dia) realizado em doentes com insuficiéncia hepática moderada (pontuação entre 7 e 9 na escala de Child Pugh), a AUC média para o ezetimiba total sofreu um aumento de aproximadamente 4 vezes no Dia 1 e no Dia 14, em comparação com os indivÍduos saudáveis. Não é necessário qualquer ajuste posológico para doentes com insuficiéncia hepática ligeira. Devido ao desconhecimento de efeitos da exposição aumentada ao ezetimiba em doentes com insuficiéncia hepática moderada ou grave (pontuação > 9 na escala de Child Pugh), o ezetimiba não é recomendado nestes doentes (ver secções 4.2 e 4.4).

##### *Insuficiéncia Renal*

###### *Ezetimiba*

Após a administração de uma dose única de 10 mg de ezetimiba a doentes com doencca renal grave (n=8; ClCr média ≤ 30 ml/min), a AUC média para o ezetimiba total aumentou aproximadamente 1,5 vezes, em comparação com os indivÍduos saudáveis (n=9) (ver secção 4.2).

Um outro doente envolvido neste estudo (transplantado renal e polimedicado, incluindo ciclosporina) apresentou uma exposição 12 vezes superior ao ezetimiba total)

#### *Sinvastatina*

Num estudo realizado com doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina < 30 ml/min), as concentrações plasmáticas da totalidade dos inibidores após a administração de uma dose única de um inibidor da redutase relacionado com a HMG-CoA, foram aproximadamente duas vezes superiores às dos voluntários saudáveis.

#### *Sexo*

As concentrações plasmáticas para o ezetimiba total são ligeiramente superiores (aproximadamente 20 %) nas mulheres em relação aos homens. A redução no C-LDL e o perfil de segurança são comparáveis entre homens e mulheres tratados com ezetimiba.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### *VYTORIN*

Em estudos de co-administração de ezetimiba e sinvastatina, os efeitos tóxicos observados foram essencialmente os normalmente associados às estatinas. Alguns dos efeitos tóxicos foram mais pronunciados do que os observados durante o tratamento com estatinas em monoterapia. Este facto é atribuído às interações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas na sequência da co-administração. Tais interações não ocorreram nos estudos clínicos. Ocorreram miopatias em ratos apenas após exposição a doses várias vezes superiores à dose terapêutica humana (aproximadamente 20 vezes superior ao valor de AUC para a sinvastatina 1800 vezes superior ao valor de AUC para o metabolito activo). Não houve evidência de que a co-administração com ezetimiba afectasse o potencial miotóxico da sinvastatina.

Na co-administração de ezetimiba e de estatinas em cães, foram observados alguns efeitos hepáticos com uma exposição baixa (<1 vez a AUC humana). Foram observados aumentos acentuados nas enzimas hepáticas (ALT, AST) na ausência de necrose dos tecidos. Foram observados achados histopatológicos no fígado (hiperplasia do ducto biliar, acumulação de pigmentos, infiltração das células mononucleares e hepatócitos pequenos) em cães, com co-administração de ezetimiba e sinvastatina. Não houve progressão destas alterações com o aumento da duração da administração até aos 14 meses. Após interrupção da administração foi observada uma recuperação geral nos achados hepáticos. Estes achados foram consistentes com os descritos com inibidores da HMG-CoA ou atribuídos aos níveis muito baixos de colesterol verificados nos cães afectados.

A co-administração de ezetimiba e sinvastatina não foi teratogénica em ratos. Em coelhas prenhes, foi observado um pequeno número de deformações esqueléticas (fusão e vértebras caudais, número reduzido de vértebras caudais).

Numa série de ensaios *in vivo* e *in vitro*, o ezetimiba administrado isoladamente ou em co-administração com sinvastatina, não evidenciou potencial genotóxico.

### *Ezetimiba*

Os estudos de toxicidade crónica do ezetimiba realizados em animais, não identificaram quaisquer órgãos-alvo para efeitos tóxicos. Nos cães tratados durante quatro semanas com ezetimiba ( $\geq 0,03$  mg/kg/dia), a concentração de colesterol na vesícula biliar aumentou entre 2,5 a 3,5 vezes. Contudo, num estudo com duração de um ano em que se administrou a cães uma dose de 300 mg/kg/dia, não se observou aumento da incidência de colelitíase ou outros efeitos hepatobiliares. Desconhece-se a relevância destes resultados para a espécie humana. Não se pode excluir um risco litogénico associado ao uso terapêutico do ezetimiba.

Os testes de carcinogenicidade a longo prazo do ezetimiba foram negativos.

O ezetimiba não afectou a fertilidade de ratos macho ou fêmea, não foi teratogénico em ratos ou coelhos, e não afectou o desenvolvimento pré-natal ou pós-natal. O ezetimiba atravessou a barreira placentária em ratos e coelhos fêmeas prenhes aos quais se administraram doses múltiplas de 1000 mg/kg/dia.

### *Sinvastatina*

Com base nos estudos convencionais em animais, relativos à farmacodinamia, toxicidade em dose reiterada, genotoxicidade e carcinogenicidade, não há outros riscos para o doente, para além dos esperados tendo em conta o mecanismo farmacológico. Nas doses máximas toleradas nos ratos e coelhos, a sinvastatina não provocou malformações fetais e não teve efeitos na fertilidade, função reprodutiva ou desenvolvimento neonatal.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Butil-hidroxianisol  
Ácido cítrico mono-hidratado  
Croscarmelose sódica  
Hipromelose  
Lactose mono-hidratada  
Estearato de magnésio  
Celulose microcristalina  
Galhato de propilo

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

Blisters: conservar na embalagem original para proteger da humidade e da luz.

Frascos: manter os frascos bem fechados para proteger da humidade e da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

#### VYTORIN 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg e 10 mg/40 mg

Frascos de PEAD brancos com selagem por película, sistema de fecho de polipropileno branco resistente à abertura por crianças e exsiccante de sílica gel, contendo 100 comprimidos.

#### VYTORIN 10 mg/10 mg

Blisters violáveis por compressão a frio, de película laminada de PVC/folha de alumínio/poliamida orientada selada por alumínio com revestimento vinílico em embalagens de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 ou 300 comprimidos.

Blisters de dose unitária violáveis por compressão a frio, de película laminada de PVC/folha de alumínio/poliamida orientada selada por alumínio com revestimento vinílico em embalagens de 30, 50, 100 ou 300 comprimidos.

#### VYTORIN 10 mg/20 mg e 10 mg/40 mg

Blisters violáveis por compressão, de policlorotrifluoroetileno/PVC selada por alumínio com revestimento vinílico em embalagens de 90 comprimidos.

#### VYTORIN 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg e 10 mg/80 mg

Blisters violáveis por compressão, de policlorotrifluoroetileno/PVC selada por alumínio com revestimento vinílico em embalagens de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 ou 300 comprimidos.

Blisters de dose unitária violáveis por compressão, de policlorotrifluoroetileno/PVC selada por alumínio com revestimento vinílico em embalagens de 30, 50, 100 ou 300 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Interbial - Produtos Farmacêuticos, SA  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugal

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10 mg + 10 mg**

Nº de Registo: 5257688 - Embalagem de 7 comprimidos

Nº de Registo: 5244983 – Embalagem de 14 comprimidos

Nº de Registo: 5245089 – Embalagem de 28 comprimidos

Nº de Registo: 5245188 – Embalagem de 56 comprimidos

Nº de Registo: 5245287 – Embalagem de 30 comprimidos (Embalagem Hospitalar)

**10 mg + 20 mg**

Nº de Registo: 5257787 – Embalagem de 7 comprimidos

Nº de Registo: 5245386 – Embalagem de 14 comprimidos

Nº de Registo: 5245485 – Embalagem de 28 comprimidos

Nº de Registo: 5245584 – Embalagem de 56 comprimidos

Nº de Registo: 5245683 – Embalagem de 30 comprimidos (Embalagem Hospitalar)

**10 mg + 40 mg**

Nº de Registo: 5257886 – Embalagem de 7 comprimidos

Nº de Registo: 5245782– Embalagem de 14 comprimidos

Nº de Registo: 5245881 – Embalagem de 28 comprimidos

Nº de Registo: 5245980 – Embalagem de 56 comprimidos

Nº de Registo: 5246087 – Embalagem de 30 comprimidos (Embalagem Hospitalar)

**10 mg + 80 mg**

Nº de Registo: 5257985 – Embalagem de 7 comprimidos

Nº de Registo: 5246186 – Embalagem de 14 comprimidos

Nº de Registo: 5246285 – Embalagem de 28 comprimidos

Nº de Registo: 5246384 – Embalagem de 56 comprimidos

Nº de Registo: 5246483 – Embalagem de 30 comprimidos (Embalagem Hospitalar)

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 8 Novembro 2004

Data da última renovação: 9 Setembro 2010

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**