

Información Local Para Prescribir (LPC)

Vytorin®
EZETIMIBA/SIMVASTATINA
Comprimidos
10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg y 10 mg/40 mg

I. CLASE TERAPÉUTICA

VYTORIN (ezetimiba/simvastatina) es un producto reductor de lípidos que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y de esteroides vegetales relacionados e inhibe la síntesis endógena de colesterol.

II. INGREDIENTES ACTIVOS

VYTORIN está disponible para uso oral, en forma de comprimidos que contienen 10 mg de ezetimiba y 10 mg de simvastatina (VYTORIN 10/10), 20 mg de simvastatina (VYTORIN 10/20), o 40 mg de simvastatina (VYTORIN 10/40).

III. INDICACIONES

Prevención de la Enfermedad Cardiovascular

VYTORIN está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable, o necesidad de revascularización), en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria (ECC).

Prevención de Eventos Cardiovasculares Mayores en la Enfermedad Renal Crónica (ERC)

VYTORIN está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio no fatal o muerte cardíaca, accidente cerebrovascular, o cualquier procedimiento de revascularización) en pacientes con enfermedad renal crónica.

Hipercolesterolemia Primaria

VYTORIN está indicado como terapia adyuvante a la dieta para la reducción del colesterol total elevado (C-total), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG), y colesterol de las lipoproteínas de no alta densidad (C-no-HDL) y para aumentar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en pacientes adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o hiperlipidemia mixta.

Se puede adicionar fenofibrato a VYTORIN en pacientes adultos con hiperlipidemia mixta que requieran mayor reducción de los TG y del colesterol no-HDL y un aumento del colesterol HDL.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica (HFHo)

VYTORIN está indicado para la reducción de los niveles elevados de C-total y C-LDL en pacientes adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo). Los pacientes pueden recibir también tratamientos complementarios (por ejemplo, aféresis de LDL)

IV. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El paciente debe someterse en una dieta estándar para reducir el colesterol antes de recibir VYTORIN y debe continuar en esta dieta durante el tratamiento con VYTORIN. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el nivel inicial de C-LDL, el objetivo recomendado del tratamiento y la respuesta del paciente. VYTORIN debe tomarse en una sola dosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En los pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosificación es de 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. Todas las dosis pueden no estar disponibles. La dosis inicial usual recomendada es 10/20 mg/día. El inicio de la terapia con 10/10 mg/día puede ser considerado para pacientes que requieren reducciones menos agresivas del C-LDL. Los pacientes que requieren una reducción mayor del C-LDL (más del 55%) pueden iniciar con 10/40 mg/día. Después del inicio o de la valoración de VYTORIN, se pueden analizar los niveles de lípidos después de 2 o más semanas y ajustar la dosis, si es necesario. La dosis de 10/80 mg de ezetimiba-simvastatina es recomendada solamente en pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos de tratamiento con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales (ver Sección VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Pacientes con Enfermedad Cardíaca Coronaria

En el estudio de la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis inicial fue de 10/40 mg una vez al día por la noche. La dosis 10/80 mg solo se recomienda cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales. (Ver VI. PRECAUCIONES).

Pacientes con Insuficiencia Renal / Enfermedad Renal Crónica

En los pacientes con insuficiencia renal leve (estimado TFG ≥ 60 mL/min/1.73 m²) no es necesario ajustar la dosis. En los pacientes con enfermedad renal crónica y tasa de filtración glomerular estimada < 60 mL/min/1.73 m², la dosis de VYTORIN es 10/20 mg una vez al día por la noche. En estos pacientes, el uso de dosis más altas debe vigilarse estrechamente. (Ver VI. PRECAUCIONES).

Coadministración con Fenofibrato

La dosis de VYTORIN cuando se utiliza concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día (ver Sección VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica

La dosis recomendada para los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es VYTORIN 10/40 mg/día o 10/80 mg/día en la noche. La dosis 10/80 mg se recomienda únicamente cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales (ver Secciones V. CONTRAINDICACIONES y VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*). VYTORIN debe ser utilizado como un complemento a otros tratamientos reductores de lípidos (ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o si esos tratamientos no están disponibles.

En pacientes que toman lomitapide concomitantemente con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe exceder de 10/40 mg/día (ver Secciones VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis* y XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS).

Uso en Pacientes de Edad Avanzada

No se requiere ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Uso en Pacientes Pediátricos (10 a 17 Años de Edad)

La dosificación inicial usual recomendada es de 10/10 mg una vez al día por la noche. El rango de dosificación recomendada es de 10/10 hasta un máximo de 10/40 mg/día. Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los objetivos terapéuticos recomendados. Niños < 10 años: no se recomienda el tratamiento con VYTORIN.

Uso en Insuficiencia Hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh de 5 o 6). No se recomienda el tratamiento con VYTORIN en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación Child-Pugh >9). (Ver Sección VI. PRECAUCIONES)

Coadministración con otros medicamentos

La dosificación de VYTORIN debe ocurrir ya sea ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante del ácido biliar.

En pacientes que toman amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contengan elbasvir o grazoprevir concomitantemente con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe exceder 10/20 mg/día (ver Sección VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis* y XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS).

En pacientes que toman amlodipino concomitantemente con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe exceder 10/40 mg/día (ver VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis* y XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS).

La seguridad y eficacia de VYTORIN administrado con fibratos, excepto fenofibrato, no se ha estudiado. Por lo tanto, la combinación de VYTORIN y fibratos, excepto fenofibrato, debe evitarse (ver V. CONTRAINDICACIONES, VI. PRECAUCIONES, *miopatía/Rabdomiólisis* y XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS).

V. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Enfermedad hepática activa o elevación persistente e inexplicable de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia (ver Secciones VII. EMBARAZO y VIII. MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA).
- Cuando VYTORIN va a ser administrado con fenofibrato, por favor referirse al prospecto de fenofibrato.
- La administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona, y medicamentos que contengan cobicistat) (ver VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis* y XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS).
- La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol (ver Secciones VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis* y XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS).

VI. PRECAUCIONES

Cuando VYTORIN va a ser administrado con fenofibrato, por favor referirse al prospecto de fenofibrato.

Miopatía/Rabdomiólisis

Simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ocasionalmente causa miopatía que se manifiesta como dolor muscular, sensibilidad o debilidad, con aumento de la creatina quinasa (CK) 10 veces por encima del límite superior normal (LSN). La miopatía algunas veces toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria, y raras veces han ocurrido muertes por esta causa. El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en el plasma. (Es decir, niveles elevados de simvastatina y ácido de simvastatina en el plasma), que pueden deberse en parte a fármacos interactivos que interfieren con el metabolismo de la simvastatina y/o las vías del transportador (ver

XI INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS). Los factores predisponentes para miopatía incluyen: edad avanzada (≥ 65 años), género femenino, hipotiroidismo no controlado e insuficiencia renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis de simvastatina. En una base de datos de ensayos clínicos en los que 41,413 pacientes fueron tratados con simvastatina, 24,747 (aproximadamente 60%) de los cuales fueron incluidos en los estudios con un promedio de seguimiento de mínimo 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente de 0.03%, 0.08% y 0.61% con 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos ensayos, los pacientes fueron monitoreados cuidadosamente y algunos medicamentos que interactúan fueron excluidos.

En un ensayo clínico en el cual pacientes con antecedentes de infarto de miocardio fueron tratados con simvastatina 80 mg/día (promedio de seguimiento de 6.7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1.0% comparado con 0.02% para pacientes con 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año subsecuente de tratamiento fue aproximadamente de 0.1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con simvastatina 80 mg en comparación con terapias basadas en estatinas con eficacia similar en la reducción del C-LDL. Por lo tanto, la dosis de 10/80 mg de ezetimiba-simvastatina solo debe utilizarse en pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos terapéuticos con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales. En pacientes que toman ezetimiba-simvastatina 10/80 mg para quienes es necesario un agente interactuante debe utilizarse una dosis más baja de VYTORIN o un régimen alternativo de estatina-ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco (ver más adelante, Secciones IV. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y V. CONTRAINDICACIONES).

Todos los pacientes que inician terapia con VYTORIN, o en quienes la dosis de VYTORIN está siendo incrementada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados que deben reportar rápidamente cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad. La terapia con VYTORIN se debe descontinuar inmediatamente si se diagnostica o se sospecha miopatía. La presencia de estos síntomas y un nivel de CK >10 veces el límite superior normal indica miopatía. En la mayoría de los casos, cuando a los pacientes se les suspendió inmediatamente el tratamiento con simvastatina, los síntomas musculares y los aumentos de la CK se resolvieron (ver XII. EFECTOS ADVERSOS). Se puede considerar realizar determinaciones periódicas de CK en los pacientes que inician tratamiento con VYTORIN o cuya dosis está siendo incrementada. Las determinaciones periódicas de CK son recomendadas para los pacientes con valoración de la dosis de 10/80 mg. No hay garantía de que dicho monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiólisis en terapia con simvastatina han tenido antecedentes médicos complicados, incluyendo insuficiencia renal usualmente como una consecuencia de diabetes mellitus de larga duración. Dichos pacientes que toman VYTORIN requieren una vigilancia más estrecha. La terapia con VYTORIN debe ser suspendida temporalmente unos pocos días antes de una cirugía mayor electiva y cuando surge cualquier problema médico o quirúrgico.

En la Reducción Mejorada de Resultados: el Ensayo Internacional de Eficacia de Vytorin (IMPROVE-IT), 18,144 pacientes con ECC fueron aleatorizados para recibir VYTORIN 10/40 mg al día ($n = 9067$) o simvastatina 40 mg al día ($n = 9077$). Durante una mediana de seguimiento de 6.0 años, la incidencia de miopatía fue de 0.2 % para VYTORIN y 0.1 % para simvastatina, donde se definió miopatía como debilidad muscular inexplicable o dolor con un CK sérica ≥ 10 veces el LSN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0.1% para VYTORIN y 0.2 % para simvastatina, donde se definió la rabdomiólisis como debilidad muscular inexplicable o dolor con una CK sérica ≥ 10 veces el LSN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 veces el LSN y < 10 veces el LSN en dos ocasiones consecutivas con evidencia de lesión renal o CK $\geq 10,000$ UI/L sin evidencia de lesión renal. (Ver XII. EFECTOS COLATERALES.)

En un ensayo clínico en el cual más de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron aleatorizados para recibir VYTORIN 10/20 mg diariamente (n = 4650) o placebo (n = 4620) (promedio de seguimiento 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue 0.2% para VYTORIN y 0.1% para el placebo. (Ver Sección XII. EFECTOS ADVERSOS).

En un ensayo clínico en el que los pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para los pacientes no chinos (n = 7367) en comparación con 0.24% para los pacientes chinos (n = 5468). Si bien, la única población asiática evaluada en este ensayo clínico fue china, se debe tener precaución cuando se prescriba VYTORIN a pacientes asiáticos y debe emplearse la menor dosis necesaria.

Interacciones con medicamentos

- **Debido a que VYTORIN contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se incrementa con el uso concomitante de VYTORIN con los siguientes medicamentos:**

Medicamentos Contraindicados

- **Inhibidores potentes de la CYP3A4:** Está contraindicado el uso concomitante con medicamentos marcados por tener un efecto inhibitorio potente en la CYP3A4, a dosis terapéuticas (**por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona o medicamentos que contengan cobicistat**). Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes de la CYP3A4 es inevitable, la terapia con VYTORIN debe ser suspendida durante el curso del tratamiento (Ver Secciones V. CONTRAINDICACIONES, XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS).
- **Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol:** el uso concomitante de estos medicamentos con VYTORIN está contraindicado. (ver Sección V. CONTRAINDICACIONES, XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS).

Otros medicamentos

- **Ácido fusídico:** Los pacientes tratados con ácido fusídico concomitantemente con simvastatina pueden tener un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis (Ver Sección XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS, *Interacciones con otros medicamentos*). La coadministración con ácido fusídico no está recomendado. En los pacientes en los cuales se considera esencial el uso de ácido fusídico, VYTORIN debe suspenderse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando es necesario el uso prolongado de ácido fusídico sistémico, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de co-administrar VYTORIN y ácido fusídico debe ser considerada caso por caso, bajo estricta supervisión médica.
- **Amiodarona:** En un ensayo clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg de simvastatina y amiodarona. **La dosis de VYTORIN no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amiodarona.** (ver Sección XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS)
- **Bloqueadores de los Canales de Calcio**
 - **Verapamilo o diltiazem:** Los pacientes con diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina 80 mg tuvieron un incremento del riesgo de miopatía. **La dosis de VYTORIN no debe exceder 10/20 mg diarios en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.** (ver XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS, *Interacciones con otros medicamentos*).

- **Amlodipino:** en un estudio clínico, los pacientes en amlodipino tratados concomitantemente con simvastatina 80 mg tuvieron un ligero aumento del riesgo de miopatía. (ver Sección XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS). **La dosis de VYTORIN no debe exceder 10/40 mg diarios en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.**
- **Lomitapide:** **La dosis de VYTORIN no debe exceder 10/40 mg diarios en pacientes con HFHo que reciben concomitante medicación con lomitapide** (ver Sección XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS).
- **Inhibidores moderados de la CYP3A4:** Los pacientes que toman medicamentos marcados por tener un efecto inhibitorio moderado de la CYP3A4 concomitantemente con VYTORIN, en particular con las dosis más altas de VYTORIN, pueden tener un mayor riesgo de miopatía. Cuando se co-administra VYTORIN con un inhibidor moderado de la CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis.
- **Inhibidores de la Proteína Resistente al Cáncer de Mama (BCRP, por sus siglas en inglés):** La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (ej., elbasvir y grazoprevir) puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de VYTORIN. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina no se ha estudiado; sin embargo, **la dosis de VYTORIN no debe exceder de 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicamentos concomitantes con productos que contengan elbasvir o grazoprevir** (ver XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS, *Otras interacciones*).
- **Fenofibrato:** en un estudio en el cual fueron coadministrados VYTORIN 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día en 183 pacientes durante 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Dosis superiores de VYTORIN 10/20 mg/día y fenofibrato, no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe VYTORIN y fenofibrato, ya que fenofibrato puede causar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración fue también bien tolerada. Si se sospecha colestasis en un paciente que recibe VYTORIN y fenofibrato, se indica hacer estudios de la vesícula biliar y se debe considerar una terapia hipolipemiente alternativa (ver XII. EFECTOS COLATERALES y el prospecto de fenofibrato).
- **Otros fibratos:** La seguridad y eficacia de VYTORIN administrado con fibratos, excepto fenofibrato, no han sido estudiadas. **Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de VYTORIN y fibratos, excepto fenofibrato. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado** (ver V. CONTRAINDICACIONES).
- **Niacina (≥ 1 g/día):** Se ha observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento 3.9 años) realizado en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de C-LDL con simvastatina 40 mg/día, con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo beneficio adicional en los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificadas de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina. Por lo tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser sopesado cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de la combinación. Además, en este ensayo, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0.24% para los pacientes chinos con simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para los pacientes chinos con simvastatina 40 mg o ezetimiba/ simvastatina 10/40 mg coadministrados con niacina/ laropiprant de liberación prolongada 2 g/40 mg. **Si bien la única población asiática evaluada en este ensayo clínico fue china, debido a que la incidencia de miopatía es mayor en chinos que en los pacientes no chinos, la**

coadministración de VYTORIN con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina no se recomienda en pacientes asiáticos. (ver XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS).

- **Daptomicina:** Se han observado casos de miopatía y/o rabdomiólisis con inhibidores de la HMG-CoA reductasa coadministrados con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que cualquiera de los dos agentes puede causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administra solo. Se debe considerar la posibilidad de suspender temporalmente VYTORIN en pacientes que toman daptomicina (ver XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS).
- **Anticoagulantes:** si se adiciona VYTORIN a la warfarina a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, debe vigilarse apropiadamente la Relación Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés) (ver XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS).

Enzimas hepáticas

En ensayos controlados de coadministración en pacientes que recibieron ezetimiba con simvastatina, fueron observadas elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 veces el LSN) (ver XII. EFECTOS COLATERALES).

En IMPROVE-IT, 18,144 pacientes con ECC fueron aleatorizados para recibir VYTORIN 10/40 mg al día ($n = 9067$) o simvastatina 40 mg al día ($n = 9077$). Durante una mediana de seguimiento de 6.0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 veces el LSN) fue del 2.5 % para VYTORIN y del 2.3 % para simvastatina. (Ver XII. EFECTOS COLATERALES.)

En un estudio clínico controlado en el cual más de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron aleatorizados para recibir VYTORIN 10/20 mg al día ($n = 4650$) o placebo ($n = 4620$) (promedio de seguimiento 4.9 años), la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3 veces el LSN) fue del 0.7% con VYTORIN y del 0.6% con placebo. (Ver XII. EFECTOS COLATERALES).

Se recomienda hacer exámenes de función hepática antes de iniciar el tratamiento con VYTORIN y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. Los pacientes que requieren dosis de 10/80 mg deben recibir una prueba adicional antes de la valoración, 3 meses después de la valoración de la dosis 10/80 mg y luego periódicamente durante el primer año de tratamiento (ej., cada seis meses). Se debe prestar especial atención a pacientes que desarrollen niveles elevados de transaminasas séricas, y en estos pacientes las mediciones se deben repetir rápidamente y luego realizadas más frecuentemente. El medicamento debe ser suspendido si los niveles de transaminasas muestran indicios de progresión, especialmente si se elevan a 3 veces el LSN y son persistentes. Tenga en cuenta que ALT puede provenir de los músculos, por lo tanto, el aumento de ALT con CK puede indicar presencia de miopatía (ver IV. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*)

Ha habido raros reportes post-comercialización de insuficiencia hepática mortal y no mortal en pacientes que tomaban estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con VYTORIN, el tratamiento se debe interrumpir rápidamente. No reiniciar VYTORIN si no se identifica una etiología alternativa.

VYTORIN debe utilizarse con precaución en pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol y/o tienen un antecedente de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y las elevaciones persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de VYTORIN.

Insuficiencia Hepática

Debido a los efectos desconocidos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda VYTORIN en estos pacientes.

VII. EMBARAZO

La aterosclerosis es un proceso crónico y normalmente la discontinuación de los medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria.

VYTORIN

VYTORIN está contraindicado durante el embarazo.

Simvastatina

No se ha establecido la seguridad de simvastatina en mujeres embarazadas. No se ha llevado a cabo ensayos clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se ha recibido raros reportes de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis de aproximadamente 200 embarazos seguidos prospectivamente expuestos durante el primer trimestre a simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento 2.5 veces o más en la incidencia general de anomalías congénitas.

Aunque no hay evidencia que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que toman simvastatina u otro inhibidor de HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado, difiera de la observada en la población general, el tratamiento materno con simvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato el cual es un precursor de la biosíntesis de colesterol. Por esta razón, VYTORIN no debe ser administrado en mujeres que estén embarazadas, que estén intentando quedar embarazadas o sospechen que están embarazadas. El tratamiento con VYTORIN debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada (ver V. CONTRAINDICACIONES).

Ezetimiba

No se dispone de información clínica sobre la exposición a ezetimiba durante el embarazo.

Cuando ezetimiba fue administrada con simvastatina, no se observó efectos teratogénicos en estudios de desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas. En conejas preñadas se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas.

VIII. MADRES LACTANTES

Los estudios en ratas han mostrado que ezetimiba se excreta en la leche. No se conoce si los componentes activos de VYTORIN son excretados en la leche humana; por lo tanto, las mujeres que estén dando de lactar no deben tomar VYTORIN.

IX. USO PEDIÁTRICO

Se evaluó la seguridad y eficacia de VYTORIN en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica en un ensayo clínico controlado en adolescentes varones y en adolescentes mujeres que se encontraban al menos un año después de la menarquia. Los pacientes adolescentes tratados con VYTORIN presentaron un perfil de eventos adversos similar al de los pacientes adultos tratados con VYTORIN. **Dosis mayores de 10/40 mg/día no se han estudiado en esta población.** En este estudio controlado, no hubo un efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en los adolescentes varones o en las mujeres, o algún efecto en la duración del ciclo menstrual en las jóvenes (ver IV. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN; XII. EFECTOS COLATERALES). VYTORIN no ha sido estudiado en pacientes menores de 10 años de edad o en niñas antes de la menarquia.

X. USO EN EDAD AVANZADA

Debido a que la edad avanzada (≥ 65 años) es un factor predisponente para la miopatía, VYTORIN debe ser prescrito con precaución en pacientes de edad avanzada. En un ensayo clínico en pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día los pacientes de ≥ 65 años de edad tuvieron mayor riesgo de miopatía en comparación con los pacientes <65 años de edad.

XI. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS

VYTORIN

No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando ezetimiba fue coadministrada con simvastatina.

VYTORIN es bioequivalente a la coadministración de ezetimiba y simvastatina.

Múltiples mecanismos pueden contribuir a interacciones potenciales con los inhibidores de la HMG Co-A reductasa. Los fármacos o productos herbales que inhiben ciertas vías de enzimas (por ejemplo, CYP3A4) y/o transportador (por ejemplo, OATP1B) pueden aumentar las concentraciones de simvastatina y de ácido de simvastatina en el plasma y pueden conducir a un riesgo aumentado de miopatía / rhabdomiólisis.

Consulte la información de prescripción de todos los fármacos utilizados concomitantemente para obtener más información acerca de sus interacciones potenciales con simvastatina y/o alteraciones potenciales enzimáticas o transportadora y los posibles ajustes de dosis y regímenes.

Medicamentos contraindicados

Está contraindicado el uso concomitante de los siguientes medicamentos:

Inhibidores Potentes de la CYP3A4

En estudios preclínicos, se ha demostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimiba y los medicamentos conocidos por ser metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4, o por la N-acetiltransferasa. La simvastatina es metabolizada por la CYP3A4 pero no tiene actividad inhibitoria sobre la CYP3A4; por tanto no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. Los inhibidores potentes de la CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía al reducir la eliminación del componente simvastatina de VYTORIN. El uso concomitante de medicamentos marcados por tener un efecto inhibidor potente sobre la CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, medicamentos conteniendo cobicistat) está contraindicado. (Ver V. CONTRAINDICACIONES, VI. PRECAUCIONES *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Gemfibrozilo, Ciclosporina o Danazol (ver V. CONTRAINDICACIONES y VI PRECAUCIONES Miopatía/Rabdomiólisis).

Gemfibrozilo: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozilo aumentó las concentraciones de ezetimiba totales aproximadamente 1.7 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles. (Ver Secciones V. CONTRAINDICACIONES y VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes con post-trasplante renal, con depuración de creatinina > 50 mL/min en una dosis estable de ciclosporina, una sola dosis de 10 mg de ezetimiba resultó en aumento 3.4 veces (rango de 2.3 a 7.9 veces) en el promedio del ABC para ezetimiba total comparado con una población control sana de otro estudio ($n = 17$). En un estudio diferente, un paciente con trasplante renal con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 13.2 mL/min./1.73 m²) que estaba recibiendo múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina, demostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total en comparación con los controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos periodos, en doce individuos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el Día 7, resultó en un incremento promedio del 15% del ABC de la ciclosporina (rango de 10% de disminución y 51% de

aumento) comparado con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola (ver Secciones V CONTRAINDICACIONES y VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Interacciones con otros medicamentos

Fenofibrato: En un estudio clínico, en el cual VYTORIN 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día se coadministraron en 183 pacientes, hasta un máximo de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía y ningún paciente experimentó eventos relacionados con la vesícula biliar. (Ver PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato aumentó las concentraciones totales de ezetimiba aproximadamente 1.5 veces. Este incremento no es considerado clínicamente significativo. La seguridad y la eficacia de la coadministración de ezetimiba con fenofibrato ha sido evaluada en un estudio clínico (ver XII. EFECTOS ADVERSOS).

Otros Fibratos: La seguridad y eficacia de VYTORIN administrado con fibratos, excepto fenofibrato, no ha sido estudiada. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis y producir coleditiasis.

La coadministración de ezetimiba con otros fibratos no ha sido estudiada. En un estudio preclínico en perros, la ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar. A pesar de que la relevancia de este hallazgo preclínico para humanos es desconocida. La coadministración de VYTORIN con fibratos, excepto fenofibrato, no es recomendable hasta que su uso sea estudiado.

Ácido Fusídico: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede aumentar por la administración concomitante de ácido fusídico (Ver VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Amiodarona: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis esta incrementado por la administración concomitante de amiodarona con VYTORIN (ver SECCIONES IV. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó el ABC promedio de ezetimiba total (ezetimiba + glucurónido de ezetimiba) aproximadamente en 55%. La reducción gradual del C-LDL debida a la adición de VYTORIN a la colestiramina puede reducirse por esta interacción.

Bloqueadores de los Canales de Calcio: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis está aumentado por la administración concomitante de verapamilo, diltiazem o amlodipino (ver Sección IV. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Lomitapide: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitantemente de lomitapide (ver Sección IV. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Inhibidores Moderados de la CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos marcados por tener un efecto inhibidor moderado sobre la CYP3A4 concomitantemente con VYTORIN, particularmente en las dosis más altas de VYTORIN, pueden tener un aumento en el riesgo de miopatía (ver VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Inhibidores de la Proteína Transportadora de OATP1B1: La simvastatina ácida es un sustrato de la proteína transportadora OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un aumento del riesgo de miopatía. (Ver V. CONTRAINDICACIONES; VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Inhibidores de la Proteína Resistente al Cáncer de Mama (BCRP, por sus siglas en inglés): La simvastatina es un sustrato del transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (ej., elbasvir y grazoprevir) puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. Cuando

se coadministra simvastatina con un inhibidor de BCRP, puede ser necesario un ajuste de la dosis de VYTORIN (Ver IV. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/rabdomiólisis*).

Niacina: En un estudio de 15 adultos sanos, el uso concomitante de VYTORIN (10/20 mg al día, por 7 días) causó un leve incremento en el ABC promedio de niacina (22%) y de ácido nicotínico (19%), administrado como NIASPAN comprimidos de liberación prolongada (1000 mg por 2 días y 2000 mg durante 5 días, luego de un desayuno bajo en grasa). En el mismo estudio, la administración concomitantemente de NIASPAN incrementó ligeramente el ABC promedio de ezetimiba (9%), de ezetimiba total (26%), de simvastatina (20%) y de simvastatina ácida (35%). Casos de miopatía/rabdomiólisis han sido observados con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (Ver. VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Colchicina: Se han informado casos de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y VYTORIN en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda la vigilancia clínica cercana de dichos pacientes que toman esta combinación.

Daptomicina: El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis puede aumentar por la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y daptomicina (ver VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Otras Interacciones

El jugo de toronja contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo típico (un vaso de 250 mL al día) es mínimo (aumento del 13% en la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa activa en plasma, medida por el área bajo la curva de la concentración versus tiempo) y sin relevancia clínica. Sin embargo, debido a que grandes cantidades aumentan significativamente los niveles plasmáticos de la actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa, debe evitarse tomar jugo de toronja durante la terapia con VYTORIN (ver Sección VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Anticoagulantes

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y otro en pacientes hipercolesterolémicos, simvastatina 20-40 mg/día potenció modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, reportado como la Relación Normalizada Internacional (INR), aumentó desde un valor basal del estudio de 1.7 a 1.8 y de 2.6 a 3.4 en los estudios de voluntarios y pacientes, respectivamente. En pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe determinarse antes de iniciar VYTORIN y con suficiente frecuencia durante el inicio de la terapia para asegurar que no ocurra alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se documente un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina pueden ser monitoreados en los intervalos usualmente recomendados para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de VYTORIN es cambiada o discontinuada, deberá repetirse el mismo procedimiento. La terapia de simvastatina no ha sido asociada con sangrado o con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina, ni en el tiempo de protrombina, en un estudio con doce hombres adultos sanos. Ha habido reportes post-comercialización del aumento de la Relación Normalizada en pacientes que tenían ezetimiba añadida a la warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tomando otros medicamentos (ver Sección VI. PRECAUCIONES).

El efecto de VYTORIN en el tiempo de protrombina no ha sido estudiado.

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efectos sobre la biodisponibilidad de ezetimiba. Esta disminución de la tasa de absorción no es considerada clínicamente significativa.

XII. EFECTOS COLATERALES

Se ha evaluado la seguridad de VYTORIN (o la coadministración de ezetimiba y simvastatina equivalente a VYTORIN) en aproximadamente 12000 pacientes en ensayos clínicos. VYTORIN fue generalmente bien tolerado.

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) relacionadas con los medicamentos fueron reportadas en pacientes que tomaron VYTORIN (n=2404) con una mayor incidencia que con el placebo (n=1340):

Investigaciones:

Comunes: aumento de la ALT y/o AST; disminución de la creatina quinasa sanguínea.

Poco comunes: aumento de la bilirrubina en la sangre; aumento del ácido úrico en sangre; aumento de la gamma-glutamilttransferasa; aumento de la Relación Internacional Normalizada; presencia de proteínas en la orina; pérdida de peso corporal

Trastornos del Sistema Nervioso:

Poco comunes: mareo; cefalea

Trastornos Gastrointestinales:

Poco comunes: dolor abdominal; malestar abdominal; dolor abdominal superior; dispepsia; flatulencia; náusea; vómito

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo:

Poco comunes: prurito; erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Poco comunes: artralgia; espasmo muscular; debilidad muscular; malestar musculoesquelético; dolor en el cuello; dolor en las extremidades

Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración:

Poco frecuentes: astenia; fatiga; malestar; edema periférico

Trastornos Psiquiátricos:

Poco frecuentes: trastorno del sueño

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); relacionados con el medicamento fueron reportadas en pacientes que tomaron VYTORIN (n = 9595) con una incidencia mayor que con estatinas administradas solas (n = 8883):

Investigaciones:

Comunes: aumento de la ALT y/o AST

Poco comunes: aumento de la bilirrubina en sangre; aumento de la creatina quinasa en sangre; aumento de la gamma-glutamilttransferasa

Trastornos del Sistema Nervioso

Poco comunes: cefalea; parestesia

Trastornos Gastrointestinales

Poco comunes: distensión abdominal; diarrea; boca seca; dispepsia; flatulencia; reflujo gastroesofágico; vómito

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

Poco comunes: prurito; erupción cutánea; urticaria

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Comunes: mialgia

Poco comunes: artralgia; dolor de espalda; espasmos musculares; debilidad muscular; dolor musculoesquelético; dolor en las extremidades

Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración

Poco comunes: astenia; dolor en el pecho; fatiga; edema periférico

Trastornos Psiquiátricos

Poco comunes: insomnio

VYTORIN Coadministrado con Fenofibrato

En un estudio clínico controlado, el perfil de reacciones adversas reportado cuando se coadministra VYTORIN y fenofibrato fue consistente con el reportado para VYTORIN y/o fenofibrato solos.

Pacientes Pediátricos (de 10 a 17 años de edad)

En un estudio en pacientes adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (n = 248), el perfil de tolerabilidad y seguridad del grupo tratado con VYTORIN fue similar al de pacientes adultos tratados con VYTORIN (ver Sección IX. USO PEDIÁTRICO).

Pacientes con Enfermedad Cardíaca Coronaria

En el estudio IMPROVE-IT, que incluyó 18,144 pacientes tratados ya sea con VYTORIN 10/40 mg (n=9067, de los cuales a 6% se les aumentó la dosis de ezetimiba-simvastatina a 10/80 mg) o con simvastatina 40 mg (n=9077, de los cuales a 27% se les aumentó la dosis de simvastatina a 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante un período de seguimiento medio de 6.0 años. Las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron del 10.6% para los pacientes tratados con VYTORIN y del 10.1% para los pacientes tratados con simvastatina. La incidencia de miopatía fue de 0.2% para VYTORIN y del 0.1% para simvastatina, donde se definió la miopatía como debilidad muscular inexplicable o dolor con una CK sérica ≥ 10 veces el LSN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0.1% para VYTORIN y del 0.2% para simvastatina, donde se definió la rabdomiólisis como debilidad muscular inexplicable o dolor con un CK sérica ≥ 10 veces el LSN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 veces el LSN y < 10 veces el LSN en dos ocasiones consecutivas con evidencia de lesión renal o CK $\geq 10,000$ UI/L sin evidencia de lesión renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 veces el LSN) fue del 2.5% para VYTORIN y del 2.3% para simvastatina. (Ver VI. PRECAUCIONES.) Se reportaron efectos adversos relacionados con la vesícula biliar en el 3.1% frente al 3.5% de los pacientes asignados a VYTORIN y simvastatina, respectivamente. La incidencia de hospitalizaciones por colecistectomía fue del 1.5% en ambos grupos de tratamiento. Cáncer (definido como cualquier malignidad nueva) fue diagnosticado durante el ensayo en el 9.4% frente al 9.5%, respectivamente.

Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica

En el estudio SHARP, participaron más de 9.000 pacientes tratados con VYTORIN 10/20 mg al día (n = 4650) o placebo (n = 4.620), los perfiles de seguridad fueron comparables durante un promedio de seguimiento de 4.9 años. En este ensayo, se registraron solo los eventos adversos graves y los discontinuados debido a cualquier efecto colateral. Las tasas de interrupción por efectos colaterales fueron comparables (10.4% en pacientes tratados con VYTORIN, 9.8% en pacientes con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue del 0.2% en pacientes tratados con VYTORIN y del 0.1% en pacientes con placebo. Elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3 veces LSN) se produjeron en el 0.7% de los pacientes tratados con VYTORIN frente al 0.6% de los pacientes tratados con placebo. (Ver VI. PRECAUCIONES.) En este ensayo, no hubo aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de eventos adversos pre-especificados, incluyendo cáncer (9.4% para VYTORIN, 9.5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicación de los cálculos biliares o pancreatitis.

Experiencia Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas con VYTORIN en el uso post-comercialización o durante los estudios clínicos o el uso posterior a la comercialización con uno de

los componentes individuales. Las reacciones adversas reportadas para VYTORIN son consistentes con aquellas previamente reportadas con ezetimiba y/o simvastatina.

Investigaciones: pruebas de función hepática anormales

Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático: trombocitopenia; anemia

Trastornos del Sistema Nervioso: neuropatía periférica

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino: tos, enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos Gastrointestinales: estreñimiento; pancreatitis; gastritis

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo: alopecia; reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea, liquen plano, urticaria, anafilaxia, angioedema, eritema multiforme

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: calambres musculares; miopatía/rabdomiólisis (Ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis)

Se ha reportado casos muy raros de miopatía necrotizante mediada inmunitariamente (IMNM, por sus siglas en inglés), una miopatía autoinmune asociada con el uso de estatinas. La IMNM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y creatina quinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas; la biopsia muscular muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejora con agentes inmunosupresores (ver PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Trastornos del Metabolismo y Nutrición: disminución del apetito

Trastornos vasculares: sofocos; hipertensión

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración: dolor.

Trastornos Hepatobiliares: hepatitis/ictericia; insuficiencia hepática fatal y no-fatal; colestiasis; colecistitis.

Trastornos del Sistema Reproductor y mamas: disfunción eréctil.

Trastornos psiquiátricos: depresión.

Se ha reportado en raras ocasiones un síndrome de hipersensibilidad aparente el cual incluye algunas de las siguientes características: angioedema, síndrome similar al lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la VSG, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, enrojecimiento, disnea y malestar general.

Raramente se ha generado reportes post-comercialización de deterioro cognitivo (ej., pérdida de la memoria, olvido, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Estos problemas cognitivos se han reportado con todas las estatinas. Los informes son generalmente no graves y reversibles después de la suspensión de estatinas, con tiempos variables de inicio de los síntomas (1 día hasta años) y la resolución de los síntomas (promedio de 3 semanas).

Ezetimiba coadministrada con Fenofibrato

En un estudio clínico, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados por un máximo de 12 semanas y 576 por hasta 1 año. Este estudio no fue diseñado para comparar los grupos de tratamiento para los eventos poco frecuentes. Las tasas de incidencia (IC 95%) para las elevaciones clínicamente importantes (>3 X LSN, consecutivas) en las transaminasas séricas fueron 4.5% (1.9, 8.8) y 2.7% (1.2, 5.4) para la

monoterapia con fenofibrato y ezetimiba coadministrada con fenofibrato, respectivamente, ajustado de acuerdo con la exposición al tratamiento. Las tasas de incidencia correspondientes de colecistectomía fueron 0.6% (0.0, 3.1) y 1.7% (0.6, 4.0) para la monoterapia con fenofibrato y para la ezetimiba coadministrada con fenofibrato, respectivamente (ver VI. PRECAUCIONES). No hubo elevaciones de CPK > 10 veces el LSN en ninguno de los grupos de tratamiento en este estudio.

Valores de Laboratorio

En ensayos clínicos controlados de coadministración, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes en las transaminasas séricas (ALT y/o AST \geq 3 veces) fue del 1.7% para los pacientes tratados con VYTORIN. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis y volvieron al valor basal al suspender el tratamiento o con el tratamiento continuo. (Ver Sección VI. PRECAUCIONES).

Se observaron elevaciones clínicamente importantes de CK (\geq 10 veces el LSN) en el 0.2% de los pacientes tratados con VYTORIN.

Se han reportado aumentos en los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas, con las estatinas, incluyendo simvastatina,

XIII. SOBREDOSIS

VYTORIN

No hay un tratamiento específico para la sobredosis con VYTORIN que pueda ser recomendado. En caso de sobredosis, deben aplicarse medidas sintomáticas y de soporte. La coadministración de ezetimiba (1000 mg/kg) y simvastatina (1000 mg/kg) fue bien tolerada en estudios de toxicidad oral aguda en ratones y ratas. Ningún signo clínico de toxicidad fue observado en estos animales. La LD₅₀ oral estimada para ambas especies fue ezetimiba \geq 1000 mg/kg /simvastatina \geq 1000 mg/Kg.

Ezetimiba

En estudios clínicos, la administración de ezetimiba, 50 mg/día a 15 sujetos sanos por hasta 14 días, 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria por hasta 56 días y 40 mg/día a 27 pacientes con sitosterolemia homocigota por hasta 26 semana, fue generalmente bien tolerada.

Pocos casos de sobredosis se han reportado; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas reportadas no han sido serias.

Simvastatina

Pocos casos de sobredosis han sido reportados; la dosis máxima ingerida fue de 3.6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

XIV. ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C, con las variaciones climáticas de temperatura permitidas. Mantener el envase bien cerrado.

XV. DISPONIBILIDAD

Vytorin 10/10 mg, caja x 28 comprimidos + prospecto.
Vytorin 10/20 mg, caja x 28 comprimidos + prospecto.
Vytorin 10/40 mg, caja x 28 comprimidos + prospecto.

No todas las presentaciones pueden estarse comercializando.

Revisado: agosto 2021.