

1. **NOMBRE DEL PRODUCTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS, CONCENTRACIÓN, FORMA FARMACÉUTICA**

VYTORIN® 10 mg / 10 mg

Ezetimiba 10 mg / Simvastatina 10 mg
Comprimidos

VYTORIN® 10 mg / 20 mg

Ezetimiba 10 mg / Simvastatina 20 mg
Comprimidos

VYTORIN® 10 mg / 40 mg

Ezetimiba 10 mg / Simvastatina 40 mg
Comprimidos

2. **COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIS**

Cada comprimido de VYTORIN® 10mg/10mg contiene:

Ingredientes activos:

Ezetimiba	10 mg
Simvastatina	10 mg

Ingredientes inactivos:

Excipientes	c.s.p.
-------------	--------

Cada comprimido de VYTORIN® 10mg/20mg contiene:

Ingredientes activos:

Ezetimiba	10 mg
Simvastatina	20 mg

Ingredientes inactivos:

Excipientes	c.s.p.
-------------	--------

Cada comprimido de VYTORIN® 10mg/40mg contiene:

Ingredientes activos:

Ezetimiba	10 mg
Simvastatina	40 mg

Ingredientes inactivos:

Excipientes	c.s.p.
-------------	--------

3. **INFORMACIÓN CLÍNICA**

3.1 **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Prevención de Eventos Cardiovasculares

VYTORIN está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (ver 4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS) en pacientes con cardiopatía coronaria (CHD, por sus siglas en inglés) y antecedentes de síndrome coronario agudo (ACS, por sus siglas en inglés), ya sean previamente tratados con estatinas o no.

Hipercolesterolemia

VYTORIN está indicado como terapia adyuvante a la dieta para utilizarse en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o hiperlipidemia mixta donde el uso de un producto combinado es apropiado:

- pacientes no controlados apropiadamente con una estatina sola
- pacientes ya tratados con una estatina y ezetimiba

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HoFH, por sus siglas en inglés)

VYTORIN está indicado como terapia adyuvante a la dieta para utilizarse en pacientes con HoFH. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, aféresis de lipoproteína de baja densidad [LDL, por sus siglas en inglés]).

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Hipercolesterolemia

El paciente debe estar recibiendo una dieta apropiada reductora de lípidos y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con VYTORIN.

La vía de administración es oral. El rango de dosis de VYTORIN es de ezetimiba/simvastatina 10/10 mg/día a 10/80 mg/día, en la noche. Todas las dosis pueden no estar disponibles en todos los estados miembros. La dosis típica es 10/20 mg/día o 10/40 mg/día administrados como una dosis única en la noche. La dosis de ezetimiba/simvastatina 10/80-mg solo se recomienda en pacientes con hipercolesterolemia severa y con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus metas de tratamiento con dosis menores y cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales (ver 3.4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES* y 4.1 *PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS*). Se debe considerar el nivel de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C por sus siglas en inglés), estado de riesgo de cardiopatía coronaria y la respuesta a la terapia reductora de colesterol actual del paciente cuando se inicia la terapia o se ajusta la dosis.

La dosis de VYTORIN debe ser individualizada en base a la eficacia conocida de las diferentes concentraciones de VYTORIN (ver 4.1 *PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS*, Cuadro 1) y la respuesta a la actual terapia reductora de lípidos. Los ajustes de dosis, de requerirse, deben realizarse en intervalos de no menos de 4 semanas. VYTORIN se puede administrar con o sin alimentos. El comprimido no debe dividirse.

Pacientes con Cardiopatía Coronaria y Antecedentes de Evento ACS

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis inicial fue 10/40 mg una vez al día en la noche. La dosis de ezetimiba/simvastatina 10/80-mg sólo se recomienda si se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

La dosis inicial recomendada para los pacientes con hipercolesterolemia homocigota familiar es VYTORIN 10/40 mg/día en la noche. La dosis de ezetimiba/simvastatina 10/80-mg sólo se recomienda cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales (ver 3.3 *CONTRAINDICACIONES* y 3.4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*). VYTORIN puede utilizarse como adyuvante a otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo, aféresis de LDL) en estos pacientes o si no se cuenta con dichos tratamientos.

En los pacientes que toman lomitapida concomitantemente con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe exceder 10/40 mg/día (ver 3.3 *CONTRAINDICACIONES*, 3.4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES* y 3.5 *INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*).

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 de ácidos biliares.

En los pacientes que toman amiodarona, amlodipino, verapamilo, diltiazem, o medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir concomitantemente con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe exceder 10/20 mg/día (ver 3.4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES* y 3.5 *INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*).

En los pacientes que toman dosis reductoras de lípidos de niacina (≥ 1 g/día) concomitantemente con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe exceder 10/20 mg/día (ver 3.4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES* y 3.5 *INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*).

Ancianos

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes adultos mayores (ver 4.2 *PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS*).

Población pediátrica

El inicio del tratamiento tiene que realizarse bajo revisión de un especialista.

Adolescentes ≥ 10 años (estado de pubertad: niños con Estadío de Tanner II y mayor, y niñas que tienen al menos un año post-menarquia). La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes (de 10-17 años) es limitada. La dosis inicial usual recomendada es 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosificación recomendado es 10/10 hasta un máximo de 10/40 mg/día (ver 3.4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES* y 4.2 *PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS*).

Niños < 10 años: no se recomienda utilizar VYTORIN en niños menores de 10 años debido a datos insuficientes sobre la seguridad y eficacia (ver 4.2 *PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS*). La experiencia en niños pre-púberes es limitada.

Insuficiencia Hepática

No se requiere un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje Child-Pugh 5 a 6). El tratamiento con VYTORIN no se recomienda en pacientes con disfunción hepática moderada (puntaje Child-Pugh 7 a 9) o severa (puntaje Child-Pugh > 9). (Ver 3.4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES* y 4.2 *PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS*)

Insuficiencia Renal

No debe ser necesaria una modificación de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada ≥ 60 ml/min/1.73 m²). En los pacientes con nefropatía crónica y tasa de filtración glomerular estimada <60 ml/min/1.73 m², la dosis recomendada de VYTORIN es 10/20 mg una vez al día en la noche (ver 3.4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*, 4.1 *PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS* y 4.2 *PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS*). Dosis mayores se deben implementar con cuidado.

Método de Administración

VYTORIN es para administración oral. VYTORIN se puede administrar como una dosis única en la noche.

3.3 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a cualquiera de los excipientes listados en 5.1 *LISTA DE EXCIPIENTES*.

Embarazo y lactancia (ver 3.6 *FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA*).

Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas en suero.

Administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (agentes que incrementan el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) aproximadamente 5 veces o más) (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del HIV (por ejemplo, nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat) (ver 3.4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES* y 3.5 *INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*).

Administración concomitante con gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol (ver 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN)

En pacientes con HoFH, la administración concomitante de lomitapida con dosis > 10/40 mg de VYTORIN (ver 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Miopatía /Rabdomiólisis

En la experiencia post-comercialización con ezetimiba, se han reportado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrolló rabdomiólisis estaba tomando una estatina concomitantemente con ezetimiba. Sin embargo, se ha reportado rabdomiólisis muy raramente con la monoterapia de ezetimiba y muy raramente con la adición de ezetimiba a otros agentes conocidos por estar asociados con un riesgo incrementado de rabdomiólisis.

VYTORIN contiene simvastatina. Simvastatina, como otros inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMG-CoA, por sus siglas en inglés) reductasa, causa ocasionalmente miopatía manifestada como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK, por sus siglas en inglés) por encima de 10 X el límite superior normal (ULN, por sus siglas en inglés). La miopatía algunas veces toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, y se han producido muertes muy raramente. El riesgo de miopatía aumenta por niveles altos de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma (es decir, niveles plasmáticos elevados de simvastatina y simvastatina ácida), que pueden deberse, en parte, a medicamentos que interactúan y que interfieren con el metabolismo de la simvastatina y/o las vías del transportador (ver sección 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/ rabdomiólisis está relacionado a la dosis para simvastatina. En una base de datos de prueba clínica en la cual 41,413 pacientes fueron tratados con simvastatina, 24,747 (aproximadamente 60 %) de los cuales fueron enrolados en los estudios con un seguimiento promedio de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.03 %, 0.08 % y 0.61 % a 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estas pruebas, los pacientes fueron monitoreados cuidadosamente y se excluyeron algunos medicamentos interactuantes.

En un ensayo clínico en el cual pacientes con una historia de infarto de miocardio fueron tratados con simvastatina 80 mg/día (seguimiento promedio de 6.7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1.0% en comparación con 0.02% para los pacientes que recibían 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento posterior fue aproximadamente 0.1%. (ver 3.8 REACCIONES ADVERSAS Y 4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS).

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes que reciben ezetimiba/simvastatina 10/80 mg en comparación con otras terapias basadas en estatinas con eficacia reductora de LDL-C similar. Por lo tanto, la dosis de 10/80-mg de ezetimiba/simvastatina sólo se debe utilizar en pacientes con hipercolesterolemia severa y en alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos de tratamiento con dosis menores y cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales. En los pacientes que toman ezetimiba/simvastatina 10/80 mg para los cuales se necesita un agente que tiene interacción farmacológica, se debe utilizar una dosis menor de VYTORIN o un régimen alternativo basado en estatinas con menos potencial para interacciones medicamentosas (ver a continuación *Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones del medicamento* y 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, 3.3 CONTRAINDICACIONES y 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

En el estudio "IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)", 18,144 pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de evento de ACS fueron randomizados para recibir VYTORIN 10/40 mg al día (n=9067) o simvastatina 40 mg al día (n=9077). Durante el seguimiento promedio de 6.0 años, la incidencia de miopatía fue 0.2% para VYTORIN y 0.1% para simvastatina, siendo que la miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular no explicada junto

con una CK en suero ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue 0.1% para VYTORIN y 0.2% para simvastatina, donde la rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicado con una CK en suero ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 veces el ULN y < 10 veces el ULN en dos ocasiones consecutivas con evidencia de lesión renal o CK $\geq 10,000$ IU/L sin evidencia de lesión renal. (ver 3.8 REACCIONES ADVERSAS.)

En un ensayo clínico en el cual más de 9000 pacientes con nefropatía crónica fueron randomizados para recibir VYTORIN 10/20 mg al día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía fue 0.2 % para VYTORIN y 0.1 % para placebo. (Ver 3.8 REACCIONES ADVERSAS.)

En un ensayo clínico en el cual los pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (seguimiento promedio de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05 % para pacientes no chinos (n = 7367) en comparación con 0.24 % para pacientes chinos (n = 5468). Aunque la única población asiática evaluada en este ensayo clínico fue China, se debe tener cuidado cuando se prescribe VYTORIN a pacientes asiáticos y se debe emplear la dosis más baja.

Función reducida de las proteínas de transporte

La función reducida de las proteínas de transporte hepáticas (OATP, por sus siglas en inglés) puede incrementar la exposición sistémica del ácido de simvastatina e incrementar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis. Se puede producir reducción de la función como resultado de la inhibición por medicamentos que causan interacción (por ejemplo, ciclosporina) o en pacientes que son portadores del genotipo SLCO1B1 c.521T>C.

Los pacientes que portan el alelo del gen SLCO1B1 (c.521T>C) que codifica una proteína OATP1B1 menos activa tienen una exposición sistémica incrementada del ácido de simvastatina y un mayor riesgo de miopatía. El riesgo de la miopatía relacionada a la dosis alta (80 mg) de simvastatina es alrededor de 1 % en general, sin prueba genética. En base a los resultados del estudio SEARCH, los portadores del alelo C homocigoto (también denominado CC) tratados con 80 mg tienen un riesgo de miopatía del 15% dentro de un año, mientras que el riesgo en los portadores del alelo C heterocigoto (CT) es 1.5%. El riesgo correspondiente es 0.3% en los pacientes que tienen el genotipo más común (TT) (ver 4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). Cuando está disponible, se debe considerar la genotipificación para determinar la presencia del alelo C como parte de la evaluación del beneficio-riesgo antes de prescribir 80 mg simvastatina para los pacientes individuales y se debe evitar dosis más altas en aquellos con el genotipo CC. Sin embargo, la ausencia de este gen tras la genotipificación no excluye que pueda producirse la miopatía.

Medición de la creatina cinasa

La creatina cinasa no debe medirse tras un ejercicio extenuante o en presencia de alguna causa alternativa plausible de incremento de CK ya que esto dificulta la interpretación del valor. Si los niveles de CK están elevados significativamente antes de iniciar tratamiento (> 5 X ULN), los niveles deben volverse a medir dentro de 5 a 7 días para confirmar los resultados.

Antes del tratamiento

Se debe aconsejar a todos los pacientes que comienzan la terapia con VYTORIN, o cuya dosis de VYTORIN está siendo incrementada, sobre el riesgo de miopatía e informarles que reporten de inmediato cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular no explicada.

Se debe tener cuidado en los pacientes con factores predisponentes para rabdomiólisis. Con el fin de establecer un valor basal de referencia, se debe medir un nivel CK antes de comenzar el tratamiento en las siguientes situaciones:

- Adultos mayores (edad ≥ 65 años)
- Sexo femenino
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo no controlado
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o fibrato

- Abuso de alcohol.

En dichas situaciones, se debe considerar el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio y se recomienda el monitoreo clínico. Si un paciente ha experimentado previamente trastorno muscular con un fibrato o estatina, el tratamiento con algún producto que contiene estatinas (como VYTORIN) sólo debe iniciarse con precaución. Si los niveles de CK están significativamente elevados en la basal ($>5 \times \text{ULN}$), el tratamiento no debe iniciarse.

Durante el tratamiento

Si se produce dolor, debilidad o calambres musculares mientras se recibe el tratamiento con VYTORIN, se deben medir los niveles de CK. Si se encuentra que estos niveles, en ausencia de ejercicios extenuantes, están significativamente elevados ($>5 \times \text{ULN}$), se debe detener el tratamiento. Si los síntomas musculares son severos y causan molestia diaria, incluso si los niveles de CK son $<5 \times \text{ULN}$, se debe considerar la discontinuación del tratamiento. Si se sospecha de miopatía por alguna otra razón, el tratamiento debe discontinuarse.

Ha habido reportes raros de miopatía necrotizante mediada por el sistema inmune (IMNM, por sus siglas en inglés) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. IMNM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal persistente y creatina cinasa en suero elevada, la cual persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas (ver 3.8 REACCIONES ADVERSAS).

Si los síntomas se resuelven y los niveles CK regresan a la normalidad, entonces se puede considerar la reintroducción de VYTORIN o la introducción de otro producto que contiene estatinas a la dosis más baja y con monitoreo exhaustivo.

Se ha observado una alta tasa de miopatía en los pacientes con ajuste de dosis a 80 mg de simvastatina (ver 4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS). Se recomienda mediciones de CK periódicas ya que pueden ser útiles para identificar los casos subclínicos de miopatía. Sin embargo, no existe una seguridad de que dicho monitoreo prevenga la miopatía.

La terapia con VYTORIN debe detenerse temporalmente pocos días antes de una cirugía mayor electiva y cuando aparezca alguna afección médica o quirúrgica mayor.

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con medicamentos (ver también 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN)

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta significativamente mediante el uso concomitante de VYTORIN con inhibidores potentes de CYP3A4 (tales como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del HIV (por ejemplo, nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat), así como ciclosporina, danazol, y gemfibrozilo. El uso de estos medicamentos está contraindicado (ver 3.3 CONTRAINDICACIONES).

Debido al componente simvastatina de VYTORIN, el riesgo de miopatía y rabdomiólisis también aumenta con el uso concomitante de otros fibratos, dosis reductoras de lípidos de niacina ($\geq 1 \text{ g/día}$) o mediante el uso concomitante de amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem con ciertas dosis de VYTORIN (ver 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN). El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede incrementarse mediante la administración concomitante del ácido fusídico con VYTORIN. Para los pacientes con HoFH, este riesgo puede incrementarse mediante el uso concomitante de lomitapida con VYTORIN (ver 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

Como consecuencia, respecto a los inhibidores de CYP3A4, el uso de VYTORIN concomitantemente con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del HIV (por ejemplo, nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat se encuentra contraindicado (ver 3.3 CONTRAINDICACIONES y 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN). Si el tratamiento con potentes inhibidores de CYP3A4 (agentes que incrementan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, se tiene que suspender la terapia con VYTORIN (y

considerarse el uso de una estatina alternativa) durante el curso del tratamiento. Más aún, se debe tener cuidado cuando se combina VYTORIN con ciertos inhibidores de CYP3A4 menos potentes: fluconazol, verapamilo, diltiazem (*ver 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*). Se debe evitar la ingesta concomitante de jugo de toronja y VYTORIN.

Simvastatina no debe coadministrarse con formulaciones sistémicas del ácido fusídico o dentro de los 7 días de detener el tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se deberá discontinuar el tratamiento con estatinas durante el tiempo del tratamiento con ácido fusídico. Ha habido reportes de rabdomiólisis (que incluyeron algunas muertes) en los pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (*ver 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*). Se debe aconsejar al paciente que busque consejo médico inmediatamente si experimenta algún síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular.

La terapia de estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En casos excepcionales, en los cuales se necesita prolongar el ácido fusídico sistémico, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones severas, la necesidad de coadministración de VYTORIN y ácido fusídico sólo debe considerarse caso por caso bajo supervisión médica exhaustiva.

El uso combinado de VYTORIN a dosis mayores a 10/20 mg al día con dosis reductoras de lípidos de niacina (≥ 1 g/día) debe evitarse a menos que sea probable que el beneficio clínico supere el riesgo incrementado de miopatía (*ver 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*).

Los casos raros de miopatía/ rabdomiólisis se han asociado con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y dosis modificadoras de lípidos de niacina (≥ 1 g/día) (ácido nicotínico), cualquiera de los cuales puede causar miopatía cuando se administra solo.

En un estudio clínico (seguimiento promedio de 3.9 años) que incluye pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles de LDL-C bien controlados que reciben simvastatina 40 mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no se produjo un beneficio incremental en los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificadoras de lípidos de niacina (≥ 1 g/día) (ácido nicotínico). Por lo tanto, los médicos que contemplan la terapia combinada con simvastatina y dosis modificadoras de lípidos de niacina (≥ 1 g/día) (ácido nicotínico) o productos que contienen niacina deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y deben monitorear cuidadosamente a los pacientes respecto de cualquier signo y síntoma de dolor, sensibilidad o debilidad muscular, en particular durante los meses iniciales de la terapia y cuando se incrementa la dosis de cualquier medicamento.

Además, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes chinos con simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24 % para pacientes chinos con simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg coadministrado con ácido nicotínico de liberación modificada/laropiprant 2000 mg/40 mg. Aunque la única población asiática evaluada en esta prueba clínica fue China, debido a que la incidencia de miopatía es mayor en pacientes chinos que no chinos, no se recomienda la coadministración de VYTORIN con dosis modificadoras de lípidos de niacina (≥ 1 g/día) (ácido nicotínico) en pacientes asiáticos.

Acipimox está relacionado estructuralmente al niacina. Aunque no se estudió acipimox, el riesgo de efectos tóxicos relacionados a los músculos puede ser similar al niacina.

Se debe evitar el uso combinado de VYTORIN a dosis mayores de 10/20 mg al día con amiodarona, amlodipino, verapamilo, o diltiazem. En pacientes con HoFH, se tiene que evitar el uso combinado de VYTORIN a dosis mayores que 10/40 mg al día con lomitapida. (*Ver 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, 3.3 CONTRAINDICACIONES y 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*.)

Los pacientes que consumen medicamentos etiquetados que indiquen un efecto inhibidor moderado sobre CYP3A4 a dosis terapéuticas concomitantemente con VYTORIN, en particular las dosis más altas de VYTORIN, pueden tener un mayor riesgo de miopatía. Cuando se coadministra VYTORIN con un inhibidor moderado de CYP3A4 (agentes que incrementan el AUC aproximadamente 2-5 veces),

se puede necesitar un ajuste de la dosis. Para ciertos inhibidores moderados de CYP3A4, por ejemplo, diltiazem, se recomienda una dosis máxima de 10/20mg VYTORIN (ver 3.2 *DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*).

La simvastatina es un sustrato del transportador de eflujo de la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP, por sus siglas en inglés). La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la BCRP, (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede producir concentraciones plasmáticas elevadas de simvastatina y un aumento de riesgo de miopatía; por lo tanto, se debe considerar una dosis ajustada de simvastatina que dependerá de la dosis prescrita. No se ha estudiado la administración conjunta de elbasvir y grazoprevir con simvastatina; sin embargo, **la dosis de VYTORIN no debe exceder los 10/20mg al día en pacientes que están recibiendo medicación concomitante con medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir** (ver 3.5 *INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*).

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de VYTORIN administrado con fibratos. Existe un riesgo incrementado de miopatía cuando se utiliza simvastatina concomitantemente con fibratos (especialmente gemfibrozilo). Por lo tanto, el uso concomitante de VYTORIN con gemfibrozilo está contraindicado (ver 3.3 *CONTRAINDICACIONES*) y no se recomienda el uso concomitante con otros fibratos (ver 3.5 *INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*).

Daptomicina

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. Ej., Simvastatina y ezetimiba/simvastatina) administrados juntamente con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que cualquiera de los agentes puede causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administra solo. Se debe considerar suspender temporalmente VYTORIN en pacientes que reciban daptomicina, a menos que los beneficios de la administración concomitante superen los riesgos. Consulte la información de prescripción de daptomicina para obtener más información sobre esta posible interacción con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, simvastatina y ezetimiba/simvastatina) y para obtener más orientación relacionada con el monitoreo. (Ver 3.5 *INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN*).

Enzimas Hepáticas

En las pruebas de coadministración controlada en pacientes que reciben ezetimiba con simvastatina, se han observado elevaciones consecutivas de transaminasas (≥ 3 X ULN) (ver 3.8 *REACCIONES ADVERSAS*).

En IMPROVE-IT, 18,144 pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de evento de ACS fueron randomizados para recibir VYTORIN 10/40 mg al día (n=9067) o simvastatina 40 mg al día (n=9077). Durante un seguimiento promedio de 6.0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de transaminasas (≥ 3 X ULN) fue 2.5% para VYTORIN y 2.3% para simvastatina. (Ver 3.8 *REACCIONES ADVERSAS*.)

En un estudio clínico controlado en el cual más de 9000 pacientes con nefropatía crónica fueron randomizados para recibir VYTORIN 10/20 mg al día (n=4650), o placebo (n=4620) (período de seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de elevaciones consecutivas en las transaminasas (>3 X ULN) fue 0.7 % para VYTORIN y 0.6 % para el placebo (ver 3.8 *REACCIONES ADVERSAS*).

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con VYTORIN y posteriormente cuando se indique clínicamente. Los pacientes con ajuste de dosis de ezetimiba/simvastatina a 10/80-mg deben recibir una prueba adicional antes del ajuste, 3 meses después del ajuste a la dosis a 10/80-mg, y luego periódicamente (por ejemplo, semianualmente) por el primer año de tratamiento. Se debe prestar especial atención a los pacientes que desarrollan niveles elevados de transaminasas en suero, y en estos pacientes, se debe repetir las mediciones de inmediato y luego realizarse más frecuentemente. Si los niveles de transaminasas muestran evidencia de progresión, en particular si se elevan hasta 3 X ULN y son persistentes, el medicamento debe discontinuarse. Observe que la alanina aminotransferasa (ALT, por sus siglas en inglés) puede emanar del músculo, por lo tanto, ALT elevado con CK puede indicar miopatía (ver *Miopatía / Rabdomiólisis*).

Raramente ha habido reportes post-comercialización de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si se produce una lesión hepática seria con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con VYTORIN interrumpir de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reiniciar VYTORIN.

VYTORIN debe utilizarse con precaución en los pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol.

Insuficiencia Hepática

Debido a los efectos desconocidos del incremento en la exposición a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda VYTORIN (ver 4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Diabetes mellitus

Cierta evidencia sugiere que la clase estatinas eleva la glucosa en sangre y en algunos pacientes, en alto riesgo de diabetes futura, pueden producir un nivel de hiperglucemia en el cual se requiere cuidado formal de diabetes. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo vascular y, por lo tanto, no debe ser una razón para detener el tratamiento de estatinas. Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5.6 a 6.9 mmol/L, índice de masa corporal (BMI, por sus siglas en inglés) > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deben ser monitoreados clínica y bioquímicamente de acuerdo con los lineamientos nacionales.

Población pediátrica

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de ezetimiba coadministrado con simvastatina en pacientes de 10 a 17 años con hipercolesterolemia heterocigota familiar en un ensayo clínico controlado en adolescentes hombres (estadío de Tanner II o mayor) y en mujeres que tenían al menos un año post-menarquia.

En este estudio controlado limitado, en general no se produjo ningún efecto detectable en el crecimiento o maduración sexual en los adolescentes hombres o mujeres o algún efecto en la longitud del ciclo menstrual de las niñas. Sin embargo, no se han estudiado los efectos de ezetimiba para un período de tratamiento > 33 semanas en el crecimiento y maduración sexual (ver 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y 3.8 REACCIONES ADVERSAS)

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ezetimiba coadministrado con dosis de simvastatina mayores a 40mg al día en pacientes pediátricos de 10 a 17 años.

Ezetimiba no se ha estudiado en pacientes menores de 10 años o en niñas antes de la menarquia. (Ver 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y 3.8 REACCIONES ADVERSAS.)

La eficacia de largo plazo de la terapia con ezetimiba en pacientes menores de 17 años para reducir la morbilidad y mortalidad en la adultez no ha sido estudiada.

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba administrado con fibratos (ver información previa y 3.3 CONTRAINDICACIONES y 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

Anticoagulantes

Si a VYTORIN se añade warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, se debe monitorear apropiadamente el Índice Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) (ver 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, incluyendo simvastatina, especialmente con la terapia de largo plazo (ver 3.8 REACCIONES ADVERSAS). Las características que se presentan pueden incluir disnea, tos sin flema y deterioro general de la salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, se debe discontinuar la terapia de VYTORIN.

Excipiente

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de la lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para pedir consejo o para cualquier aclaración sobre el uso del producto.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Múltiples mecanismos pueden contribuir a interacciones potenciales con los inhibidores de HMG Co-A reductasa. Los medicamentos o productos herbarios que inhiben ciertas enzimas (por ejemplo, CYP3A4) y/o transportadores (por ejemplo, OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y simvastatina ácida, y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

Consulte la información para prescribir de todos los medicamentos que se usan concomitantemente para obtener más información sobre sus posibles interacciones con la simvastatina y/o la posibilidad de alteraciones de la enzima o del transportador y los posibles ajustes a la dosis y regímenes.

Interacciones farmacodinámicas

Interacciones con medicamentos reductores de lípidos que pueden causar miopatía cuando se administran solos

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante de simvastatina con fibratos. Además, existe una interacción farmacocinética de simvastatina con gemfibrozilo que resulta en un incremento de los niveles en plasma de simvastatina (*ver a continuación Interacciones farmacocinéticas, 3.3 CONTRAINDICACIONES y 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*). Casos raros de miopatía / rabdomiólisis se han asociado con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos de niacina (≥ 1 g/día) (*ver 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*).

Los fibratos pueden incrementar la excreción de colesterol en la bilis, conduciendo a colestiasis. En un estudio preclínico en perros, ezetimiba aumentó el colesterol en la bilis de la vesícula biliar (*ver 4.3 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS*). Aunque se desconoce la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos, no se recomienda la coadministración de VYTORIN con fibratos (*ver 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*).

Interacciones farmacocinéticas

En el cuadro a continuación se resumen las recomendaciones de prescripción para los agentes interactuantes (se brindan detalles adicionales en el texto; *ver también 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, 3.3 CONTRAINDICACIONES and 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*).

Interacciones farmacológicas asociadas con aumento del riesgo de miopatía / rabdomiólisis

Agentes interactuantes	Recomendaciones de prescripción
Inhibidores potentes de CYP3A4, por ejemplo Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del HIV (por ejemplo, nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodona Cobicistat Ciclosporina Danazol Gemfibrozilo	Contraindicados con VYTORIN
Otros fibratos Ácido fusídico	No recomendado con VYTORIN
Niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día)	Para pacientes asiáticos, no se recomienda con VYTORIN
Amiodarona Amlodipino Verapamilo Diltiazem Niacina (≥ 1 g/día) Elbasvir Grazoprevir	No exceder 10/20 mg VYTORIN al día
Lomitapida	Para pacientes con HoFH, no exceder 10/40 mg VYTORIN al día
Daptomicina	Se debe considerar suspender temporalmente VYTORIN en pacientes que reciban daptomicina, a menos que los beneficios de la administración concomitante superen los riesgos (ver 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Jugo de toronja	Evitar el jugo de toronja cuando se toma VYTORIN

Efectos de otros medicamentos sobre VYTORIN
VYTORIN

Niacina: En un estudio de 15 adultos sanos, VYTORIN concomitante (10/20 mg al día por 7 días) causó un pequeño incremento en el AUC promedio de niacina (22%) y ácido nicotínico (19%) administrados como tabletas de liberación extendida (1000 mg por 2 días y 2000 mg por 5 días después de un desayuno de bajo contenido graso). En el mismo estudio, el uso concomitante aumentó ligeramente el AUC promedio de ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) y ácido de simvastatina (35%). (Ver 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

No se han investigado estudios de interacción farmacológica con dosis más altas de simvastatina.

Ezetimiba

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad de ezetimiba. Esta tasa de absorción disminuida no se considera clínicamente significativa.

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó el AUC de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente 55%. La reducción incrementada de LDL-C debido a la adición de VYTORIN a colestiramina puede ser menor mediante esta interacción (ver 3.2 *DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*).

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes post-trasplante renal con depuración de creatinina de >50 ml/min con una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba resultó en un incremento de 3.4 veces (rango de 2.3- a 7.9-veces) en el AUC promedio para ezetimiba total en comparación con una población de control sana, que recibía ezetimiba sola, de otro estudio (n=17). En un estudio diferente, un paciente con trasplante renal con deterioro renal severo que estaba recibiendo ciclosporina y otros múltiples medicamentos demostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total en comparación con los controles concurrentes que recibían ezetimiba sola. En un estudio cruzado de dos períodos en doce participantes sanos, la administración diaria de 20 mg ezetimiba por 8 días con una dosis única de 100-mg de ciclosporina en el Día 7 resultó en un incremento promedio de 15% del AUC de ciclosporina (rango 10% de disminución a 51% de incremento) en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de ezetimiba coadministrado en la exposición de ciclosporina en los pacientes con trasplante renal. La administración concomitante de VYTORIN con ciclosporina está contraindicada (ver 3.3 *CONTRAINDICACIONES*).

Fibratos: La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumentó las concentraciones de ezetimiba totales en aproximadamente 1.5- y 1.7-veces, respectivamente. Aunque estos incrementos no se consideran clínicamente significativos, la coadministración de VYTORIN con gemfibrozilo está contraindicada y no se recomienda con otros fibratos (ver 3.3 *CONTRAINDICACIONES* y 3.4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*).

Simvastatina

Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumentando la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante la terapia de simvastatina. Dichos inhibidores incluyen itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del HIV (por ejemplo, nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat. La administración concomitante de itraconazol resultó en un incremento de más de 10 veces en la exposición al ácido de simvastatina (el metabolito beta-hidroxiácido activo). Telitromicina causó un incremento de 11 veces en la exposición al ácido de simvastatina.

La combinación con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del HIV (por ejemplo, nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat está contraindicada, así como gemfibrozilo, ciclosporina, y danazol (ver 3.3 *CONTRAINDICACIONES*). Si es inevitable el tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4 (agentes que incrementan el AUC aproximadamente 5 veces o más), se tiene que suspender la terapia con VYTORIN (y considerar el uso de una estatina alternativa) durante el curso del tratamiento. Se debe tener cuidado cuando se combina VYTORIN con ciertos inhibidores de CYP3A4 menos potentes: fluconazol, verapamilo, o diltiazem (ver 3.2 *DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN* y 3.4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*).

Fluconazol: Raramente se han reportado casos de rhabdomiólisis asociada con la administración concomitante de simvastatina y fluconazol. (ver 3.4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*).

Ciclosporina: El riesgo de miopatía/ rhabdomiólisis aumenta mediante la administración concomitante de ciclosporina con VYTORIN; por lo tanto, el uso de ciclosporina se encuentra contraindicado (ver 3.3 *CONTRAINDICACIONES* y 3.4 *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*). Aunque el mecanismo no se comprende por completo, la ciclosporina ha demostrado incrementar el AUC de los inhibidores de HMG-CoA reductasa. El incremento en el AUC para el ácido de simvastatina se debe presumiblemente, en parte, a la inhibición de CYP3A4 y/o OATP1B1.

Danazol: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta mediante la administración concomitante de danazol con VYTORIN; por lo tanto, el uso de danazol está contraindicado (ver 3.3 CONTRAINDICACIONES y 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Gemfibrozilo: Gemfibrozilo aumenta el AUC del ácido de simvastatina en 1.9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la vía de glucuronidación y/o OATP1B1 (ver 3.3 CONTRAINDICACIONES y 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La administración concomitante con gemfibrozilo está contraindicada.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede incrementarse mediante la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. Aún no se conoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámica o farmacocinética, o ambas). Ha habido reportes de rabdomiólisis (que incluyeron algunas muertes) en los pacientes que recibieron esta combinación. La coadministración de esta combinación puede causar incremento de las concentraciones en plasma de ambos agentes. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe discontinuar el tratamiento con VYTORIN durante todo el tratamiento con ácido fusídico. (Ver también 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.)

Amiodarona: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta mediante la administración concomitante de amiodarona con simvastatina (ver 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En un ensayo clínico, se reportó miopatía en 6% de pacientes que reciben simvastatina 80 mg y amiodarona. Por lo tanto, la dosis de VYTORIN no debe exceder 10/20 mg al día en los pacientes que reciben medicación concomitante con amiodarona.

Bloqueadores del Canal de Calcio

- *Verapamilo:* El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de verapamilo con simvastatina 40 mg o 80 mg (ver 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de simvastatina con verapamilo resultó en un incremento de 2.3 veces en la exposición del ácido de simvastatina, presumiblemente debido, en parte, a la inhibición de CYP3A4. Por lo tanto, la dosis de VYTORIN no debe exceder 10/20 mg al día en los pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo.
- *Diltiazem:* El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de diltiazem con simvastatina 80 mg (ver 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de diltiazem con simvastatina causó un incremento de 2.7 veces en la exposición del ácido de simvastatina, presumiblemente debido a la inhibición de CYP3A4. Por lo tanto, la dosis de VYTORIN no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con diltiazem.
- *Amlodipino:* Los pacientes que reciben amlodipino tratados concomitantemente con simvastatina tienen un mayor riesgo de miopatía. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de amlodipino causó un incremento de 1.6 veces en la exposición del ácido de simvastatina. Por lo tanto, la dosis de VYTORIN no debe exceder 10/20 mg al día en los pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.

Lomitapida: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis puede aumentar mediante la administración concomitante de lomitapida con simvastatina (ver 3.3 CONTRAINDICACIONES y 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Por lo tanto, en los pacientes con HoFH, la dosis de VYTORIN no debe exceder 10/40 mg al día en los pacientes que reciben medicación concomitante con lomitapida.

Inhibidores Moderados de CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos etiquetados que indiquen un efecto inhibitorio moderado sobre CYP3A4 concomitantemente con VYTORIN, particularmente con dosis más altas de VYTORIN, pueden tener un mayor riesgo de miopatía (ver 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Inhibidores de la Proteína de Transporte OATP1B1: El ácido de simvastatina es un sustrato de la proteína de transporte OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la proteína de transporte OATP1B1 puede conducir a concentraciones incrementadas

en plasma del ácido de simvastatina y un mayor riesgo de miopatía (ver 3.3 **CONTRAINDICACIONES** y 3.4 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Inhibidores de la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP): La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la BCRP, que incluye medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir, puede producir concentraciones plasmáticas elevadas de la simvastatina y un aumento de riesgo de miopatía (ver 3.2 **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN** y 3.4 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Jugo de toronja: El jugo de toronja inhibe el citocromo P450 3A4. La ingesta concomitante de grandes cantidades (más de 1 litro diario) de jugo de toronja y simvastatina resultó en un incremento de 7 veces en la exposición al ácido de simvastatina. La ingesta de 240 ml de jugo de toronja en la mañana y la administración de simvastatina en la noche también resultó en un incremento de 1.9 veces. Por lo tanto, debe evitarse la ingesta de jugo de toronja durante el tratamiento con VYTORIN.

Colchicina: Ha habido reportes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina, en pacientes con deterioro renal. Se aconseja un monitoreo clínico exhaustivo de los pacientes que toman esta combinación.

Rifampicina: Dado que rifampicina es un inductor potente del CYP3A4, los pacientes con terapia de rifampicina de largo plazo (por ejemplo, tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar pérdida de la eficacia de simvastatina. En un estudio farmacocinético en voluntarios normales, el AUC de concentración en plasma para el ácido de simvastatina disminuyó en 93% con la administración concomitante de rifampicina.

Niacina: Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos de niacina (≥ 1 g/día) (ver 3.4 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Daptomicina: El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ej. Simvastatina y ezetimiba/simvastatina) y daptomicina (ver 3.4 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Efectos de VYTORIN en la farmacocinética de otros medicamentos.

Ezetimiba

En estudios preclínicos, se ha demostrado que ezetimiba no induce a las enzimas del citocromo P450 metabolizadoras del medicamento. 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 N-acetiltransferasa.

Anticoagulantes: La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina y tiempo de protrombina en un estudio de doce hombres adultos sanos. Sin embargo, ha habido reportes post-comercialización de incremento del Índice Normalizado Internacional (INR) en los pacientes a los que se les añadió ezetimiba a warfarina o fluindiona. Si VYTORIN se añade a warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, se debe monitorear apropiadamente el INR (ver 3.4 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Simvastatina: Simvastatina no tiene un efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 3A4. Por lo tanto, no se espera que simvastatina afecte las concentraciones en plasma de sustancias metabolizadas por el citocromo P450 3A4.

Anticoagulantes orales: En dos estudios clínicos, uno en voluntarios normales y otro en pacientes con hipercolesterolemia, simvastatina 20-40 mg/día potenció moderadamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, reportado como el Índice Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés), incrementó respecto a la basal de 1.7 a 1.8 y de 2.6 a 3.4 en los estudios de voluntarios y pacientes, respectivamente. Muy raramente se han reportado casos de INR elevado. En los pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe determinarse antes de iniciar VYTORIN y los suficientemente frecuentes durante el inicio de la terapia para asegurar que no ocurra ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se ha documentado un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina pueden monitorearse en intervalos usualmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes

cumarínicos. Si la dosis de VYTORIN se cambia o discontinúa, se debe repetir el mismo procedimiento. La terapia de simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

La aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación ordinaria de los medicamentos reductores de lípidos durante el embarazo debe tener poco impacto en el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria.

VYTORIN

VYTORIN está contraindicado durante el embarazo. No se cuenta con datos clínicos sobre el uso de VYTORIN durante el embarazo. Los estudios en animales sobre la terapia combinada han demostrado toxicidad reproductiva. (Ver 4.3 3 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS.)

Simvastatina

No se ha establecido la seguridad de simvastatina en las mujeres embarazadas. No se han realizado pruebas clínicas controladas con simvastatina en mujeres embarazadas. Raramente se han recibido reportes de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis de aproximadamente 200 embarazadas con seguimiento prospectivo expuestas durante el primer trimestre a simvastatina y otro inhibidor de HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue similar a aquella observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un incremento de 2.5 veces o mayor en las anomalías congénitas durante la incidencia antecedente.

Aunque no existe evidencia que indique 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 aquella observada en la población general, el tratamiento materno con simvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es el precursor de la biosíntesis de colesterol. Por esta razón, VYTORIN no debe utilizarse en mujeres embarazadas, tratando de quedar embarazadas o que se sospecha están embarazadas. El tratamiento con VYTORIN tiene que suspenderse durante el embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada. (Ver 3.3 CONTRAINDICACIONES.)

Ezetimiba

No se cuenta con datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo.

Lactancia

VYTORIN está contraindicado durante la lactancia. Los estudios en ratas han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche materna. Se desconoce si los componentes activos de VYTORIN se secretan en la leche materna humana. (Ver 3.3 CONTRAINDICACIONES.)

Fertilidad

Ezetimiba

No se cuenta con datos de estudios clínicos sobre los efectos en la fertilidad humana. Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad en las ratas machos o hembras (ver 4.3 3 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS).

Simvastatina

No se cuenta con datos de estudios clínicos sobre los efectos de simvastatina en la fertilidad humana. Simvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad en las ratas machos o hembras (ver 4.3 3 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS).

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir o utilizar maquinarias. Sin embargo, cuando se conduce un vehículo o se opera una máquina se debe tener en cuenta que se han reportado mareos.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Lista tabulada de reacciones adversas (Estudios clínicos)

VYTORIN (o la coadministración de ezetimiba y simvastatina equivalente a VYTORIN) se ha evaluado respecto de la seguridad en aproximadamente 12,000 pacientes en ensayos clínicos.

Las frecuencias de eventos adversos se califican de acuerdo con lo siguiente: Muy común ($\geq 1/10$), Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), No común ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), Muy raro ($< 1/10,000$) incluyendo los reportes aislados.

Se observaron las siguientes reacciones adversas en los pacientes tratados con VYTORIN (N=2404) y con una mayor incidencia que con el placebo (N=1340).

Reacciones adversas con VYTORIN y con una mayor incidencia que con el placebo		
Clase del Sistema Orgánico	Reacciones Adversas	Frecuencia
Investigaciones	ALT y/o aspartato aminotransferasa (AST, por sus siglas en inglés) incrementada; aumento de CK en sangre	Común
	aumento de bilirrubina en sangre; ácido úrico en sangre incrementado; gama-glutamilttransferasa incrementada; índice normalizado internacional incrementado; presencia de proteína en orina; disminución de peso	No común
Trastornos del sistema nervioso	vértigo, cefalea	No común
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal; molestia abdominal; dolor abdominal superior; dispepsia; flatulencia; náusea, vómito	No común
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	prurito; erupción	No común
Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo	artralgia; espasmos musculares; debilidad muscular; molestia musculoesquelética; dolor de cuello, dolor en la extremidad	No común
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	astenia; fatiga; malestar general; edema periférico	No común
Trastornos psiquiátricos	trastorno del sueño	No común

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados con VYTORIN (N=9595) y con una mayor incidencia que con las estatinas administradas solas (N=8883).

Reacciones adversas con VYTORIN y a una mayor incidencia que las estatinas		
Clase del Sistema Orgánico	Reacciones Adversas	Frecuencia
Investigaciones	ALT y/o AST incrementada	Común
	aumento de bilirrubina en sangre; aumento de CK en sangre; gama-glutamilttransferasa incrementada	No común
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, parestesia	No común
Trastornos gastrointestinales	distensión abdominal; diarrea; boca seca; dispepsia; flatulencia; enfermedad de reflujo gastroesofágico; vómitos	No común

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	prurito; erupción, urticaria	No común
Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo	mialgia	Común
	artralgia; dolor de espalda; espasmos musculares; debilidad muscular; dolor musculoesquelético; dolor en la extremidad	No común
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	astenia; dolor de pecho; fatiga; edema periférico	No común
Trastornos psiquiátricos	insomnio	No común

Población pediátrica

En un estudio que incluía pacientes adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia heterocigota familiar (n = 248), se observaron elevaciones de ALT y/o AST ($\geq 3X$ ULN, consecutivas) en 3% (4 pacientes) de los pacientes de ezetimiba/simvastatina en comparación con 2% (2 pacientes) en el grupo de monoterapia de simvastatina; estas cifras fueron respectivamente 2% (2 pacientes) y 0% para la elevación de creatina-fosfocinasa (CPK, por sus siglas en inglés) ($\geq 10X$ ULN). No se reportaron casos de miopatía.

Esta prueba no fue adecuada para la comparación de reacciones adversas raras.

Pacientes con Cardiopatía Coronaria y Antecedente de Evento ACS

En el estudio IMPROVE-IT (ver 4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS), que incluyó 18,144 pacientes tratados con ya sea VYTORIN 10/40 mg (n=9067; de los cuales 6% tuvieron un aumento de dosis de ezetimiba/simvastatina 10/80 mg) o simvastatina 40 mg (n=9077; de los cuales 27% tuvieron un aumento de dosis de simvastatina 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante un período de seguimiento promedio de 6.0 años. Las tasas de discontinuación debido a eventos adversos fueron 10.6% para los pacientes tratados con VYTORIN y 10.1% para los pacientes tratados con simvastatina. La incidencia de miopatía fue 0.2% para VYTORIN y 0.1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicada con una CK en suero ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue 0.1% para VYTORIN y 0.2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicada con una CK en suero ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión real, ≥ 5 veces el ULN y < 10 veces el ULN en dos ocasiones consecutivas con evidencia de lesión renal o CK $\geq 10,000$ IU/L sin evidencia de lesión renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 X$ ULN) fue 2.5% para VYTORIN y 2.3% para simvastatina. (Ver 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.) los efectos adversos relacionados a la vesícula biliar fueron reportados en 3.1% vs 3.5% de pacientes asignados a VYTORIN y simvastatina, respectivamente. La incidencia de hospitalizaciones por colecistectomía fue 1.5% en ambos grupos de tratamiento. Se diagnosticó cáncer (definido como cualquier malignidad nueva) durante la prueba en 9.4% vs 9.5%, respectivamente.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

En el Estudio de Protección Cardíaca y Renal (SHARP, por sus siglas en inglés) (ver 4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS), que incluía más de 9000 pacientes tratados con VYTORIN 10/20 mg al día (n=4650) o placebo (n=4620), los perfiles de seguridad fueron comparados durante un período de seguimiento promedio de 4.9 años, en esta prueba, sólo se registraron los eventos adversos serios y discontinuaciones debido a algún evento adverso. Las tasas de discontinuación debido a eventos adversos fueron comparables (10.4 % en pacientes tratados con VYTORIN, 9.8 % en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue 0.2 % en pacientes tratados con VYTORIN y 0.1 % en pacientes tratados con placebo. Se produjeron elevaciones consecutivas en las transaminasas ($> 3X$ ULN) en 0.7% de los pacientes tratados con VYTORIN en comparación con 0.6 % de pacientes tratados con placebo. (Ver 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.) En este estudio, no hubo incrementos estadísticamente significativos en la incidencia de eventos adversos preespecificados, incluyendo cáncer (9.4 % para VYTORIN, 9.5 % para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de cálculos biliares o pancreatitis.

Valores de Laboratorio

En estudios de coadministración, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes en las transaminasas en suero (ALT y/o AST ≥ 3 X ULN, consecutiva) fue 1.7% para los pacientes tratados con VYTORIN. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis y regresaron a la basal después de la discontinuación de la terapia o con el tratamiento continuo (Ver 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.)

Se observaron elevaciones clínicamente importantes de CK (≥ 10 X ULN) en 0.2% de los pacientes tratados con VYTORIN.

Experiencia post-comercialización

Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales en el uso post-comercialización con VYTORIN o durante estudios clínicos o uso post-comercialización con uno de los componentes individuales.

Trastornos de la sangre y sistema linfático: trombocitopenia; anemia

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica; deterioro de la memoria

Trastornos respiratorios, torácico y del mediastino: tos; disnea; enfermedad pulmonar intersticial (ver 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento; pancreatitis; gastritis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia; eritema multiforme; erupción, urticaria, angioedema

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas.

Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo: calambres musculares; miopatía* (incluyendo miositis); rhabdomiólisis con o sin falla renal aguda (ver 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES); tendinopatía, algunas veces complicada por ruptura; IMNM (frecuencia no conocida)**

* En un ensayo clínico, se produjo miopatía comúnmente en los pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día en comparación con los pacientes tratados con 20 mg/día (1.0 % vs 0.02 %, respectivamente) (ver 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).

** Ha habido reportes muy raros de IMNM, una miopatía autoinmune, durante o después del tratamiento con algunas estatinas. IMNM se caracteriza clínicamente por: debilidad muscular proximal persistente y creatina cinasa en suero elevada, la cual persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento de estatinas; una biopsia muscular que muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejora con los agentes inmunosupresores (ver 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito

Trastornos vasculares: sofocos, hipertensión

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración: dolor

Trastornos hepato biliares: hepatitis/ ictericia; insuficiencia hepática fatal y no fatal; colelitiasis; colecistitis

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas: disfunción eréctil

Trastornos psiquiátricos: depresión, insomnio

Raramente se ha reportado un síndrome de hipersensibilidad aparente que ha incluido algunas de las siguientes características: angioedema, síndrome similar al lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, velocidad de sedimentación globular incrementada, artritis y artralgia, urticaria, reacción de fotosensibilidad, pirexia, rubefacción, disnea y malestar general.

Valores de Laboratorio: fosfatasa alcalina elevada; prueba de función hepática anormal

Se han reportado incrementos en HbA1c y en niveles de glucosa en suero en ayunas con estatinas, incluyendo simvastatina.

Raramente ha habido reportes post-comercialización de deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida de memoria, olvidos, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociado con el uso de estatinas, incluyendo simvastatina. Los reportes son en general no serios y reversibles tras la discontinuación de la estatina, con tiempos variables del inicio de los síntomas (1 día a años) y resolución del síntoma (promedio de 3 semanas).

Se han reportado los siguientes eventos adversos adicionales con algunas estatinas:

- Trastornos del sueño, incluyendo pesadillas
- Disfunción sexual
- Diabetes mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa en sangre en ayunas ≥ 5.6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², triglicéridos elevados, historia de hipertensión).

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante reportar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Ello permite el monitoreo continuo del equilibrio de beneficio/ riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales sanitarios que reporten cualquier reacción adversa sospechosa.

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en el caso de cualquier reacción adversa no descrita en el inserto.

3.9 SOBREDOSIS

VYTORIN

En el caso de una sobredosis, se debe emplear medidas sintomáticas y de soporte. La coadministración de ezetimiba (1000 mg/kg) y simvastatina (1000 mg/kg) fue bien tolerada en estudios de toxicidad aguda oral en ratones y ratas. No se observaron signos clínicos de toxicidad en estos animales. La LD₅₀ [dosis letal (LD, por sus siglas en inglés)] oral estimada en ambas especies fue ezetimiba ≥ 1000 mg/kg / simvastatina ≥ 1000 mg/kg.

Ezetimiba

En estudios clínicos, la administración de ezetimiba, 50 mg/día a 15 participantes sanos por 14 días o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria por 56 días fue generalmente bien tolerada. Se han reportado algunos casos de sobredosis, la mayoría se ha asociado con eventos adversos. Los eventos adversos reportados no han sido serios. En los animales, no se observó toxicidad después de dosis orales únicas de 5000 mg/kg de ezetimiba en las ratas y ratones y 3000 mg/kg en perros.

Simvastatina

Se han reportado algunos casos de sobredosis; la dosis máxima tomada fue 3.6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

4 ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de lípidos, código ATC: C10BA02

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

Mecanismo de acción

VYTORIN

El colesterol en plasma deriva de la absorción intestinal y síntesis endógena. VYTORIN contiene ezetimiba y simvastatina, dos compuestos reductores de lípidos con mecanismos de acción complementarios. VYTORIN reduce el colesterol total elevado (total-C), LDL-C, apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG, por sus siglas en inglés), y colesterol total menos lipoproteína de alta densidad (no-HDL-C), e incrementa el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) mediante la inhibición dual de la absorción y síntesis de colesterol.

Ezetimiba

Ezetimiba inhibe la absorción intestinal del colesterol. Ezetimiba es activo oralmente y tiene un mecanismo de acción que difiere de otras clases de compuestos reductores de colesterol (por ejemplo, estatinas, secuestrantes de ácido biliar [resinas], derivados de ácido fíbrico, y estanoles de la planta). El objetivo molecular de ezetimiba es el transportador de esterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que es responsable de la captación intestinal del colesterol y fitosteroles.

Ezetimiba se localiza en el borde cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, conduciendo a una disminución en la entrega del colesterol intestinal al hígado, las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y en conjunto estos mecanismos distintos brindan una reducción complementaria del colesterol. En un estudio clínico de 2 semanas en 18 pacientes con hipercolesterolemia, ezetimiba inhibió la absorción del colesterol intestinal en 54%, en comparación con el placebo.

Se realizó una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba para inhibir la absorción del colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción de [¹⁴C]-colesterol sin efecto en la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o las vitaminas A y D solubles en grasas.

Simvastatina

Después de la ingesta oral, simvastatina, que es una lactona inactiva se hidroliza en el hígado a la forma β -hidroxiácido activa correspondiente la cual tiene una actividad potente en la inhibición de la HMG-CoA reductasa (3 hidroxil - 3 metilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, un paso inicial y limitante de velocidad en la biosíntesis del colesterol.

Se ha demostrado que Simvastatina reduce las concentraciones tanto normales como elevadas de LDL-C. LDL se forma de la proteína de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés) y es catabolizada predominantemente por el receptor de LDL de alta afinidad. El mecanismo del efecto reductor de LDL de simvastatina puede involucrar la reducción tanto de la concentración del colesterol VLDL (VLDL-C) como la inducción del receptor LDL, conduciendo a una reducción en la producción e incremento del catabolismo de LDL-C. La apolipoproteína B también cae sustancialmente durante el tratamiento con simvastatina. Además, la simvastatina aumenta moderadamente el HDL-C y reduce el TG en plasma. Como resultado de estos cambios, se reducen las proporciones de total-C a HDL-C y de LDL-C a HDL-C.

Eficacia y seguridad clínica

En estudios clínicos controlados, VYTORIN redujo significativamente el total-C, LDL-C, Apo B, TG, y no-HDL-C, e incrementó el HDL-C en los pacientes con hipercolesterolemia.

Prevención de los Eventos Cardiovasculares

VYTORIN ha demostrado reducir los eventos cardiovasculares mayores en los pacientes con cardiopatía coronaria e historia de eventos ACS.

“IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)” fue un estudio con control activo, doble ciego, randomizado, multicéntrico, de 18,144 pacientes enrolados dentro de los 10 días de hospitalización por síndrome coronario agudo (ACS; ya sea infarto de miocardio agudo [MI, por sus siglas en inglés] o angina inestable [UA, por sus siglas en inglés]). Los pacientes tuvieron un LDL-C ≤ 125 mg/dL (≤ 3.2 mmol/L) al momento de la presentación de ACS si no habían estado tomando la terapia reductora de lípidos, o ≤ 100 mg/dL (≤ 2.6 mmol/L) si estaban recibiendo la terapia reductora de lípidos. Todos los pacientes fueron randomizados en una proporción de 1:1 para recibir ya sea ezetimiba/simvastatina 10/40 mg (n=9067) o simvastatina 40 mg (n=9077) y con un seguimiento promedio de 6.0 años.

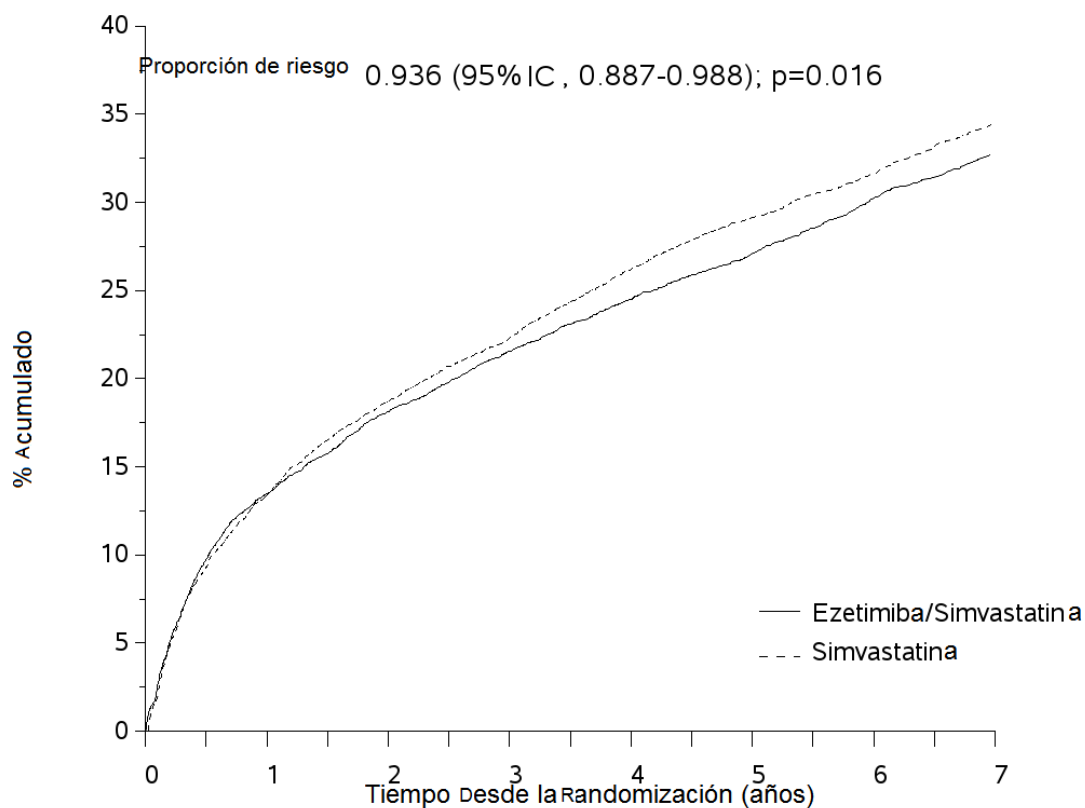
Los pacientes tenían una edad promedio de 63.6 años; 76% eran hombres, 84% eran caucásicos, y 27% eran diabéticos. El valor de LDL-C promedio al momento de calificar el evento de estudio fue 80 mg/dL (2.1 mmol/L) para los que recibían la terapia reductora de lípidos (n=6390) y 101 mg/dL (2.6 mmol/L) para aquéllos que no recibían terapia reductora de lípidos previa (n=11594). Antes de la hospitalización por el evento ACS que cumplió los criterios del estudio, 34% de los pacientes recibían terapia con estatinas. En un año, el LDL-C promedio para los pacientes que continuaban la terapia fue 53.2 mg/dL (1.4 mmol/L) para el grupo de VYTORIN y 69.9 mg/dL (1.8 mmol/L) para el grupo de monoterapia de simvastatina. Los valores de lípidos generalmente se obtuvieron para los pacientes que permanecieron en la terapia del estudio.

El punto final primario fue uno compuesto que consistía en muerte cardiovascular, eventos coronarios mayores (MCE, por sus siglas en inglés; definido como infarto de miocardio no fatal, angina inestable documentada que requirió de hospitalización o cualquier procedimiento de revascularización que ocurre al menos 30 días después de la asignación del tratamiento randomizado) y accidente cerebrovascular no fatal. El estudio demostró que el tratamiento con VYTORIN brindó un incremento del beneficio para reducir el punto final primario compuesto de muerte cardiovascular, MCE, y accidente cerebrovascular no fatal en comparación con simvastatina sola (reducción de riesgo relativo de 6.4%, $p=0.016$). El punto final primario ocurrió en 2572 de 9067 pacientes (tasa de 7 años de Kaplan-Meier [KM, por sus siglas en inglés] 32.72%) en el grupo de VYTORIN y 2742 de 9077 pacientes (tasa de 7 años de Kaplan-Meier 34.67%) en el grupo de simvastatina sola. (Ver Figura 1 y Cuadro 1.) La mortalidad total se vio inalterada en este grupo de riesgo alto (ver Cuadro 1).

Se produjo un beneficio general para todos los accidentes cerebrovasculares; sin embargo, hubo un incremento pequeño no significativo en el accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de ezetimiba-simvastatina en comparación con simvastatina sola (ver Cuadro 1). No se ha evaluado el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico para ezetimiba coadministrado con estatinas de potencia más alta en estudios de largo plazo.

El efecto del tratamiento de ezetimiba/simvastatina fue generalmente consistente con los resultados generales en varios subgrupos, incluyendo el género, edad, raza, historia médica de diabetes mellitus, niveles de lípidos basales, terapia de estatinas previa, accidente cerebrovascular previo e hipertensión.

Figura 1: Efecto de VYTORIN en el Punto Final Primario Compuesto de Muerte Cardiovascular, Evento Coronario Mayor o Accidente Cerebrovascular No Fatal



Participantes en riesgo

Ezetimiba/Simvastatina	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatina	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Cuadro 1
Eventos Cardiovasculares Mayores por Grupo de Tratamiento en Todos los Pacientes Randomizados en IMPROVE-IT

Resultado	VYTORIN 10/40 mg^a (N=9067)		Simvastatina 40 mg^b (N=9077)		Proporción de riesgo (95% IC)	Valor p
	n	K-M %^c	n	K-M % c		
Punto Final de Eficacia Primario Compuesto						
(muerte CV, eventos coronarios mayores y accidente cerebrovascular no fatal)	2572	32.72%	2742	34.67%	0.936 (0.887, 0.988)	0.016
Puntos Finales de Eficacia Secundarios Compuestos						
Muerte CHD, MI no fatal, revascularización coronaria urgente después de 30 días	1322	17.52%	1448	18.88%	0.912 (0.847, 0.983)	0.016
MCE, accidente cerebrovascular no fatal, muerte (todas las causas)	3089	38.65%	3246	40.25%	0.948 (0.903, 0.996)	0.035
Muerte CV, MI no fatal, angina inestable que requiere hospitalización, cualquier revascularización, accidente cerebrovascular no fatal	2716	34.49%	2869	36.20%	0.945 (0.897, 0.996)	0.035
Componentes del Punto Final Primario Compuesto y puntos finales de eficacia seleccionados (primeras ocurrencias del evento especificado en cualquier momento)						
Muerte Cardiovascular (CV, por sus siglas en inglés)	537	6.89%	538	6.84%	1.000 (0.887, 1.127)	0.997
Evento Coronario Mayor:						
MI no fatal	945	12.77%	1083	14.41%	0.871 (0.798, 0.950)	0.002
Angina inestable que requiere hospitalización	156	2.06%	148	1.92%	1.059 (0.846, 1.326)	0.618
Revascularización Coronaria después de 30 días	1690	21.84%	1793	23.36%	0.947 (0.886, 1.012)	0.107
Accidente Cerebrovascular no fatal	245	3.49%	305	4.24%	0.802 (0.678, 0.949)	0.010
Todos los MI (fatal y no-fatal)	977	13.13%	1118	14.82%	0.872 (0.800, 0.950)	0.002
Todos los accidentes Cerebrovasculares (fatal y no-fatal)	296	4.16%	345	4.77%	0.857 (0.734, 1.001)	0.052
Accidente cerebrovascular no hemorrágico ^d	242	3.48%	305	4.23%	0.793 (0.670, 0.939)	0.007
Accidente cerebrovascular hemorrágico	59	0.77%	43	0.59%	1.377 (0.930, 2.040)	0.110
Muerte por cualquier causa	1215	15.36%	1231	15.28%	0.989 (0.914, 1.070)	0.782

- ^a 6% aumentaron la dosis de ezetimiba/simvastatina a 10/80 mg.
- ^b 27% aumentaron la dosis de simvastatina a 80 mg.
- ^c Estimado de Kaplan-Meier a los 7 años.
- ^d Incluye accidente cerebrovascular isquémico o accidente cerebrovascular de tipo no determinado.

Hipercolesterolemia primaria

En un estudio en doble ciego, controlado con placebo, de 8 semanas, 240 pacientes con hipercolesterolemia que ya recibían la monoterapia de simvastatina y no habían logrado el objetivo de LDL-C del Programa de Educación de Colesterol Nacional (NCEP, por sus siglas en inglés) (2.6 a 4.1 mmol/l [100 a 160 mg/dl], dependiendo de las características basales) fueron randomizados para recibir ezetimiba 10 mg o placebo además de su terapia de simvastatina en curso. Entre los pacientes tratados con simvastatina que no estaban en el objetivo de LDL-C en la basal (~80%), significativamente más pacientes randomizados a ezetimiba coadministrado con simvastatina alcanzaron su objetivo LDL-C al momento del punto final del estudio en comparación con los pacientes randomizados a placebo coadministrado con simvastatina, 76% y 21.5%, respectivamente.

Las reducciones de LDL-C correspondientes para ezetimiba o placebo coadministrados con simvastatina también fueron significativamente diferentes (27% o 3%, respectivamente). Además, ezetimiba coadministrado con simvastatina disminuyó significativamente el colesterol total, Apo B, y TG en comparación con el placebo coadministrado con simvastatina.

En un ensayo multicéntrico, doble ciego, de 24 semanas, 214 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con tiazolidinedionas (rosiglitazona o pioglitazona) por un mínimo de 3 meses y simvastatina 20 mg por un mínimo de 6 semanas con un LDL-C promedio de 2.4 mmol/L (93 mg/dl), fueron randomizados para recibir ya sea simvastatina 40 mg o los ingredientes activos coadministrados equivalentes a VYTORIN 10 mg/20 mg. VYTORIN 10 mg/20 mg fue significativamente más efectivo que duplicar la dosis de simvastatina a 40 mg en la reducción adicional de LDL-C (-21% y 0%, respectivamente), total-C (-14% y -1%, respectivamente), Apo B (-14% y -2%, respectivamente), y no-HDL-C (-20% y -2%, respectivamente) además de las reducciones observadas con simvastatina 20 mg. Los resultados para HDL-C y TG entre los dos grupos de tratamiento no fueron significativamente diferentes. Los resultados no se vieron afectados por el tipo de tratamiento de tiazolidinediona.

Se demostró la eficacia de diferentes concentraciones de dosis de VYTORIN (10/10 a 10/80 mg/día) en un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas que incluyó todas las dosis disponibles de VYTORIN y todas las dosis relevantes de simvastatina. Cuando los pacientes que reciben todas las dosis de VYTORIN se compararon con aquellos que reciben todas las dosis de simvastatina, VYTORIN redujo significativamente el total-C, LDL-C, y TG (ver Cuadro 2) así como Apo B (-42% y -29%, respectivamente), no-HDL-C (-49% y -34%, respectivamente) y proteína C reactiva (-33% y -9%, respectivamente). Los efectos de VYTORIN en HDL-C fueron similares a los efectos observados con simvastatina. El análisis adicional mostró que VYTORIN aumentó significativamente el HDL-C en comparación con el placebo.

Cuadro 2
Respuesta a VYTORIN en Pacientes con Hipercolesterolemia Primaria
(Cambio porcentual promedio^a respecto al Basal sin tratamiento^b)

Tratamiento (Dosis diaria)	N	Total-C	LDL-C	HDL-C	TG ^a
Datos combinados (Todas las dosis de VYTORIN) ^c	353	-38	-53	+8	-28
Datos combinados (Todas las dosis de simvastatina) ^c	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimiba 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
VYTORIN por dosis					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatina por dosis					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

^a Para los triglicéridos, el cambio % promedio respecto al basal

^b Basal – sin medicamento reductor de lípidos

^c Dosis de VYTORIN combinadas (10/10- 10/80) redujeron significativamente el total-C, LDL-C, y TG, en comparación con simvastatina, y aumentaron significativamente el HDL-C en comparación con el placebo.

En un estudio diseñado similarmente, los resultados de todos los parámetros de lípidos fueron generalmente consistentes. En un análisis combinado de estos dos estudios, la respuesta de lípidos a VYTORIN fue similar en los pacientes con niveles de TG mayores o menores a 200 mg/dl.

En un estudio multicéntrico, en doble ciego, clínico controlado, (ENHANCE), 720 pacientes con hipercolesterolemia heterocigota familiar fueron randomizados para recibir ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg (n = 357) o simvastatina 80 mg (n = 363) por 2 años. El objetivo primario del estudio fue investigar el efecto de la terapia combinada de ezetimiba/simvastatina en el espesor de la íntima-media de la arteria carótida (IMT, por sus siglas en inglés) en comparación con la monoterapia de simvastatina. Aún no se demuestra el impacto de este marcador subrogado en la morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

El punto final primario, el cambio en IMT promedio de los seis segmentos de carótida, no difirieron significativamente (p= 0.29) entre los dos grupos de tratamiento según se midió por el ultrasonido de modo B. Con ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg o simvastatina 80 mg sola, el engrosamiento medio de la membrana interna aumentó en 0.0111 mm y 0.0058 mm, respectivamente, en los dos años de duración del estudio (IMT promedio de carótida basal de 0.68 mm y 0.69 mm respectivamente).

Ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg redujo el LDL-C, total-C, Apo B, y TG significativamente más que simvastatina 80 mg. El incremento porcentual en HDL-C fue similar para los dos grupos de tratamiento. Las reacciones adversas reportadas para ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg fueron consistentes con su perfil de seguridad conocido.

VYTORIN contiene simvastatina. En dos ensayos clínicos extensos, controlados con placebo, el Estudio de Supervivencia de Simvastatina de Escandinavia (20-40 mg; N=4,444 pacientes) y el Estudio de Protección del Corazón (40 mg; N=20,536 pacientes), se evaluaron los efectos del tratamiento con simvastatina en los pacientes en alto riesgo de eventos coronarios debido a cardiopatía coronaria

existente, diabetes, enfermedad vascular periférica, historia de accidente cerebrovascular u otra enfermedad cerebrovascular. Se demostró que simvastatina reduce: el riesgo de mortalidad total reduciendo las muertes CHD, el riesgo de infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular; y la necesidad de procedimientos de revascularización coronaria y no coronaria.

El Estudio de la Efectividad de Reducciones Adicionales en el Colesterol y Homocisteína (SEARCH) evaluó el efecto del tratamiento con simvastatina 80 mg versus 20 mg (seguimiento promedio de 6.7 años) en los eventos vasculares mayores (MVEs, por sus siglas en inglés; definidos como CHD, MI no fatal, procedimiento de revascularización coronaria, accidente cerebrovascular no fatal o fatal o procedimiento de revascularización periférica) en 12,064 pacientes con una historia de infarto de miocardio. No hubo una diferencia significativa en la incidencia de MVEs entre los dos grupos; simvastatina 20 mg (n = 1553; 25.7 %) vs. simvastatina 80 mg (n = 1477; 24.5 %); RR 0.94, 95 % IC: 0.88 a 1.01. La diferencia absoluta en LDL-C entre los dos grupos en el curso del estudio fue 0.35 ± 0.01 mmol/L. Los perfiles de seguridad fueron similares entre los grupos de tratamiento excepto que la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1.0 % para los pacientes con simvastatina 80 mg en comparación con 0.02% para los pacientes con 20 mg. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento posterior fue aproximadamente 0.1 %.

Población pediátrica

En un estudio multicéntrico, controlado, en doble ciego, 142 niños (estadío de Tanner II y mayor) y 106 niñas post-menarquia, de 10 a 17 años de edad (edad promedio 14.2 años) con hipercolesterolemia heterocigota familiar (HeFH por sus siglas en inglés) con niveles de LDL-C basales entre 4.1 y 10.4 mmol/l fueron randomizados ya sea a ezetimiba 10 mg coadministrado con simvastatina (10, 20 o 40 mg) o simvastatina (10, 20 o 40 mg) solo por 6 semanas, coadministrado con ezetimiba y 40 mg simvastatina o 40 mg simvastatina sola por las siguientes 27 semanas, y ezetimiba y simvastatina coadministrados de etiqueta abierta (10 mg, 20 mg, o 40 mg) por 20 semanas posteriormente.

En la Semana 6, ezetimiba coadministrado con simvastatina (todas las dosis) redujo significativamente el C total (38 % vs. 26 %), LDL-C (49 % vs. 34 %), Apo B (39 % vs. 27 %), y no-HDL-C (47 % vs. 33 %) en comparación con simvastatina sola (todas las dosis). Los resultados para los dos grupos de tratamiento fueron similares para TG y HDL-C (-17 % vs. -12 % y +7 % vs. +6 %, respectivamente). En la Semana 33, los resultados fueron consistentes con aquellos en la Semana 6 y más pacientes que recibían ezetimiba y 40 mg simvastatina (62 %) alcanzaron significativamente la meta ideal de NCEP AAP (< 2.8 mmol/L [110 mg/dL]) para LDL-C en comparación con aquéllos que recibían 40 mg simvastatina (25 %). En la Semana 53, el final de la extensión de etiqueta abierta, los efectos de los parámetros de lípidos se mantuvieron.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ezetimiba coadministrado con dosis de simvastatina por encima 40 mg al día en pacientes pediátricos de 10 a 17 años. La eficacia de largo plazo de la terapia con ezetimiba en los pacientes menores de 17 años para reducir la morbilidad y mortalidad en la adultez no ha sido estudiada.

La Agencia Europea de Medicamentos ha retirado la obligación de presentar los resultados de los estudios con VYTORIN en todos los participantes de la población pediátrica con Hipercolesterolemia (ver 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN para información sobre el uso pediátrico).

Hipercolesterolemia Homocigota Familiar

Se realizó un estudio de 12 semanas randomizado, doble ciego en pacientes con un diagnóstico clínico y/o genotípico de HoFH. Los datos se analizaron de un subgrupo de pacientes (n=14) que recibieron simvastatina 40 mg en estado basal. Aumentar la dosis de simvastatina de 40 a 80 mg (n=5) produjo una reducción del LDL-C de 13% respecto al estado basal en simvastatina 40 mg. Ezetimiba y simvastatina coadministrados equivalentes a VYTORIN (10 mg/40 mg y ezetimiba/simvastatina 10 mg/80 mg combinados, n=9), produjeron una reducción de LDL-C de 23% respecto al basal en simvastatina 40 mg. En estos pacientes con coadministración de ezetimiba y simvastatina equivalente a ezetimiba/simvastatina (10 mg/80 mg, n=5), se produjo una reducción de LDL-C de 29% respecto al estado basal en simvastatina 40 mg.

Prevención de Eventos Vasculares Mayores en Nefropatía Crónica (CKD, por sus siglas en inglés)

El Estudio de Protección Renal y Cardíaca (SHARP) fue un estudio multinacional, randomizado, controlado con placebo, en doble ciego realizado en 9438 pacientes con nefropatía crónica, un tercio de los cuales recibían diálisis en estado basal. Un total de 4650 pacientes fueron asignados a VYTORIN 10/20 y 4620 a placebo, y recibieron seguimiento por un promedio de 4.9 años. Los pacientes tuvieron una edad promedio de 62 y el 63% eran hombres, 72% Caucásicos, 23% diabéticos y en aquellos que no recibían diálisis, la tasa promedio de filtración glomerular estimada (eGFR, por sus siglas en inglés) fue 26.5 ml/min/1.73 m². No hubo criterios de exclusión de lípidos al ingreso. El LDL-C promedio en la basal fue 108 mg/dL. Después de 1 año, incluyendo los pacientes que ya no tomaban la medicación del estudio, el LDL-C se redujo en 26% en relación con el placebo por simvastatina 20 mg sola y 38 % por VYTORIN 10/20 mg.

La comparación primaria especificada en el protocolo de SHARP fue un análisis de intención de tratamiento de los “eventos vasculares mayores” (definido como MI no fatal o muerte cardíaca, accidente cerebrovascular o cualquier procedimiento de revascularización) en sólo aquellos pacientes inicialmente randomizados a los grupos de VYTORIN (n=4193) o placebo (n=4191). Los análisis secundarios incluyen el mismo resultado compuesto analizado para toda la cohorte randomizada (en el estado basal del estudio o en el año 1) a VYTORIN (n=4650) o placebo (n=4620) así como los componentes de este resultado compuesto.

El análisis del punto final primario mostró que VYTORIN redujo significativamente los eventos de riesgo vascular mayores (749 pacientes con eventos en el grupo de placebo vs. 639 en el grupo de VYTORIN) con una reducción de riesgo relativo de 16 % (p=0.001).

No obstante, este diseño de estudio no permitió evaluar la contribución separada de ezetimiba a la eficacia para reducir significativamente el riesgo de eventos vasculares mayores en los pacientes con CKD.

En el cuadro 3 se presentan los componentes individuales de MVE en todos los pacientes randomizados. VYTORIN redujo significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular y cualquier revascularización, con diferencias numéricas no significativas que favorecen a VYTORIN para MI no fatal y muerte cardíaca.

Cuadro 3
Eventos Vasculares Mayores por Grupo de Tratamiento en todos los pacientes randomizados en SHARP^a

<u>Resultado</u>	<u>VYTORIN</u> <u>10/20</u> <u>(N=4650)</u>	<u>Placebo</u> <u>(N=4620)</u>	<u>Índice de riesgo</u> <u>(95% IC)</u>	<u>Valor p</u>
Eventos Vasculares Mayores	701 (15.1%)	814 (17.6%)	0.85 (0.77-0.94)	0.001
MI no fatal	134 (2.9%)	159 (3.4%)	0.84 (0.66-1.05)	0.12
Muerte Cardíaca	253 (5.4%)	272 (5.9%)	0.93 (0.78-1.10)	0.38
Cualquier accidente Cerebrovascular	171 (3.7%)	210 (4.5%)	0.81 (0.66-0.99)	0.038
Accidente Cerebrovascular no hemorrágico	131 (2.8%)	174 (3.8%)	0.75 (0.60-0.94)	0.011
Acc. Cerebrovascular hemorrágico	45 (1.0%)	37 (0.8%)	1.21 (0.78-1.86)	0.40
Cualquier Revascularización	284 (6.1%)	352 (7.6%)	0.79 (0.68-0.93)	0.004
Eventos Ateroescleróticos Mayores (MAE) ^b	526(11.3%)	619(13.4%)	0.83 (0.74-0.94)	0.002

^aAnálisis de intención de tratamiento en todos los pacientes SHARP randomizados a VYTORIN o placebo en la basal o año 1

^b MAE; definido como el compuesto de infarto de miocardio no fatal, muerte coronaria, accidente cerebrovascular no hemorrágico o cualquier revascularización

La reducción absoluta en el colesterol LDL alcanzada con VYTORIN fue menor entre los pacientes con un LDL-C basal menor (<2.5 mmol/l) y los pacientes con diálisis en estado basal que, en los otros pacientes, asimismo las reducciones de riesgo correspondientes en estos dos grupos se vieron atenuadas.

Estenosis Aórtica

El Estudio de Simvastatina y Ezetimiba para el Tratamiento de la Estenosis Aórtica (SEAS, por sus siglas en inglés) fue un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo con una duración promedio de 4.4 años realizado en 1873 pacientes con estenosis aórtica asintomática (AS, por sus siglas en inglés), documentada por la velocidad de flujo pico aórtica medida por Doppler dentro del rango de 2.5 a 4.0 m/s. Sólo se enrolaron los pacientes que se considera no requieren de tratamiento con estatinas para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Los pacientes fueron randomizados 1:1 para recibir el placebo o coadministrado con ezetimiba 10 mg y simvastatina 40 mg al día.

El punto final primario compuesto por los eventos cardiovasculares mayores que consiste en muerte cardiovascular, cirugía de reemplazo de la válvula aórtica (AVR, por sus siglas en inglés), insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, por sus siglas en inglés) como resultado de la progresión de AS, infarto de miocardio no fatal, injerto de bypass de arteria coronaria (CABG, por sus siglas en inglés), intervención coronaria percutánea (PCI, por sus siglas en inglés), hospitalización por angina inestable y accidente cerebrovascular no hemorrágico. Los puntos finales secundarios clave fueron los compuestos por subconjuntos de las categorías de eventos del punto final primario.

En comparación con el placebo, ezetimiba/simvastatina 10/40 mg no redujo significativamente el riesgo de MCE.

El resultado primario se produjo en 333 pacientes (35.3%) en el grupo de ezetimiba / simvastatina y en 355 pacientes (38.2%) en el grupo de placebo (índice de riesgo en el grupo de ezetimiba / simvastatina, 0.96; intervalo de confianza (CI, por sus siglas en inglés) de 95%, 0.83 a 1.12; p = 0.59). Se realizó el reemplazo de la válvula aórtica en 267 pacientes (28.3%) en el grupo de ezetimiba / simvastatina y en 278 pacientes (29.9%) en el grupo de placebo (índice de riesgo, 1.00; 95% IC, 0.84 a 1.18; p = 0.97). Menos pacientes tuvieron eventos cardiovasculares isquémicos en el grupo de ezetimiba / simvastatina (n=148) que en el grupo de placebo (n=187) (índice de riesgo, 0.78; 95% IC, 0.63 a 0.97; p = 0.02), principalmente debido a un número más pequeño de pacientes que fueron sometidos a injerto de bypass de arteria coronaria.

El cáncer se produjo más frecuentemente en el grupo de ezetimiba / simvastatina (105 versus 70, p = 0.01). La relevancia clínica de esta observación es incierta ya que en un estudio SHARP más amplio, el número total de pacientes con cualquier cáncer incidental (438 en el grupo de ezetimiba/simvastatina versus 439 placebo) no difirió. Además, en la prueba IMPROVE-IT el número total de pacientes con cualquier malignidad nueva (853 en el grupo de ezetimiba/simvastatina versus 863 en el grupo de simvastatina) no difirió significativamente y, por lo tanto, el hallazgo de la prueba SEAS no pudo ser confirmado mediante SHARP o IMPROVE-IT.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

No se observó una interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando ezetimiba se coadministró con simvastatina.

Absorción

VYTORIN

VYTORIN es bioequivalente a ezetimiba y simvastatina coadministrados.

Ezetimiba

Después de la administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga extensamente al glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). Las concentraciones en plasma máximas promedio (C_{max}) se produjeron dentro de 1 a 2 horas para ezetimiba-glucurónido y 4 a 12 horas para ezetimiba. La biodisponibilidad absoluta de ezetimiba no se puede determinar ya que el compuesto es virtualmente insoluble en el medio acuoso adecuado para inyección.

La administración de alimentos concomitante (comidas con alto y bajo contenido graso) no tuvo efecto en la biodisponibilidad oral de ezetimiba cuando se administró como comprimidos de 10 mg.

Simvastatina

Se encontró que la disponibilidad de β -hidroxiácido ácido en la circulación sistémica después de una dosis oral de simvastatina era menor a 5% de la dosis, consistente con extensiva extracción hepática de primer paso. Los metabolitos principales de simvastatina presentes en el plasma humano son β -hidroxiácido y cuatro metabolitos activos adicionales.

En relación con el estado de ayunas, los perfiles en plasma de los inhibidores activos y totales no se vieron afectados cuando simvastatina se administró inmediatamente antes de la comida de la prueba.

Distribución

Ezetimiba

Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido están unidos en 99.7% y 88 a 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Simvastatina

Tanto simvastatina como β -hidroxiácido están unidos a las proteínas en plasma humanas (95%).

La farmacocinética de las dosis única y múltiple de simvastatina mostró que no se produjo acumulación del medicamento después de la dosis múltiple. En todos los estudios farmacocinéticos anteriores, la concentración en plasma máxima de los inhibidores se produjo en 1.3 a 2.4 horas post-dosis.

Biotransformación

Ezetimiba

Ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y el hígado mediante la conjugación de glucurónido (reacción de fase II) con la posterior excreción biliar. Se ha observado metabolismo oxidativo mínimo (reacción de fase I) en todas las especies evaluadas. Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido son los compuestos derivados farmacológicos principales detectados en plasma, constituyendo aproximadamente 10 a 20% y 80 a 90% del medicamento total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma con evidencia de reciclado enterohepático significativo. La vida media para ezetimiba y ezetimiba-glucurónido es aproximadamente 22 horas.

Simvastatina

Simvastatina es una lactona inactiva que se hidroliza in vivo al β -hidroxiácido correspondiente, un inhibidor potente de HMG-CoA reductasa. La hidrólisis se lleva a cabo principalmente en el hígado, la tasa de hidrólisis en el plasma humano es muy lenta.

En el hombre, simvastatina se absorbe bien y sufre una extensiva extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado es dependiente del flujo de sangre hepático. El hígado es su sitio de acción primario, con excreción posterior de equivalentes del medicamento en la bilis. Como consecuencia, la disponibilidad del medicamento activo para la circulación sistémica es baja.

Después de la inyección intravenosa del metabolito β -hidroxiácido, su vida media promedio es 1.9 horas.

Eliminación

Ezetimiba

Después de la administración oral de ^{14}C -ezetimiba (20 mg) a participantes humanos, ezetimiba total dio cuenta de aproximadamente 93% de la radioactividad total en el plasma. Aproximadamente 78% y 11% de la radioactividad administrada se recuperó en las heces y orina, respectivamente, durante un período de recolección de 10 días. Después de 48 horas, no hubo niveles detectables de radioactividad en el plasma.

Simvastatina

El ácido de simvastatina se capta activamente en los hepatocitos por el transportador OATP1B1.

La simvastatina es un sustrato del transportador de eflujo de la BCRP.

Después de una dosis oral de simvastatina radioactiva al hombre, 13% de la radioactividad se excretó en la orina y 60% en las heces dentro de 96 horas. La cantidad recuperada en las heces representa equivalentes del medicamento absorbido excretados en la bilis, así como el medicamento no absorbido. Después de una inyección intravenosa del metabolito β -hidroxiácido, un promedio de sólo 0.3% de la dosis IV se excretó en la orina como inhibidores.

Poblaciones Especiales

Población Pediátrica

La absorción y metabolismo de ezetimiba son similares entre los niños y adolescentes (10 a 18 años) y adultos. En base a ezetimiba total, no existen diferencias farmacocinéticas entre los adolescentes y adultos. Los datos farmacocinéticos en la población pediátrica <10 años de edad no se encuentran disponibles. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye pacientes con HoFH, HeFH, o sitosterolemia. (Ver 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.)

Ancianos

Las concentraciones en plasma de ezetimiba total son aproximadamente 2 veces mayores en los adultos mayores (≥ 65 años) que en los jóvenes (18 a 45 años). La reducción de LDL-C y el perfil de seguridad son comparables entre los participantes adultos mayores y jóvenes tratados con ezetimiba. (Ver 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.)

Insuficiencia hepática

Después de una dosis única de 10-mg de ezetimiba, el AUC promedio para ezetimiba total aumentó en aproximadamente 1.7 veces en los pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh puntaje 5 a 6), en comparación con los participantes sanos. En un estudio de dosis múltiple de 14 días (10 mg al día) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh puntaje 7 a 9), el AUC promedio para ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces en el Día 1 y Día 14 en comparación con los

participantes sanos. No es necesario un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a los efectos desconocidos del incremento de la exposición a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child-Pugh puntaje > 9), ezetimiba no se recomienda en estos pacientes (ver 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Insuficiencia renal

Ezetimiba

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con nefropatía severa (n=8; depuración de creatinina (CrCl, por sus siglas en inglés) promedio ≤ 30 ml/min), el AUC promedio para ezetimiba total aumentó aproximadamente 1.5 veces, en comparación con los participantes sanos (n=9). (Ver 3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN)

Un paciente adicional en este estudio (post-trasplante renal y que recibía múltiples medicaciones, incluyendo ciclosporina) tuvo una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total.

Simvastatina

En un estudio de pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones en plasma de los inhibidores totales después de una dosis única de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa relacionado fueron dos veces más alta que aquéllas en los voluntarios sanos.

Género

Las concentraciones en plasma para ezetimiba total son ligeramente más altas (aproximadamente 20%) en mujeres que en hombres. La reducción de LDL-C y el perfil de seguridad son comparables entre los hombres y mujeres tratados con ezetimiba.

Polimorfismo SLCO1B1

Los portadores del gen SLCO1B1 alelo c.521T>C tiene menor actividad de OATP1B1. La exposición promedio (AUC) del metabolito activo principal, ácido de simvastatina es 120% en portadores heterocigotos (CT) del alelo C y 221% en portadores homocigotos (CC) en relación con aquélla de los pacientes que tienen el genotipo más común (TT). El alelo C tiene una frecuencia de 18% en la población europea. En los pacientes con el polimorfismo SLCO1B1 existe un riesgo de aumento de la exposición de ácido de simvastatina, el cual puede conducir a un incremento del riesgo de rabdomiólisis (ver 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

4.3 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS

VYTORIN

En los estudios de coadministración con ezetimiba y simvastatina, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente aquéllos típicamente asociados con las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solas. Esto se atribuye a la interacción farmacocinética y/o farmacodinámica después de la coadministración. Ninguna de dichas interacciones se produjo en los estudios clínicos. Se produjeron miopatías en ratas sólo después de la exposición a dosis que fueron varias veces mayores que la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel de AUC para simvastatina y 1800 veces el nivel de AUC para el metabolito activo). No hubo evidencia de que la coadministración de ezetimiba afectara el potencial miotóxico de simvastatina.

En perros con coadministración de ezetimiba y estatinas, se observaron algunos efectos hepáticos a exposiciones bajas (≤ 1 veces el AUC humano). Se observaron incrementos marcados en las enzimas hepáticas (ALT, AST) en ausencia de necrosis tisular. Los hallazgos hepáticos histopatológicos (hiperplasia del conducto biliar, infiltración de la célula mononuclear y hepatocitos pequeños) se observaron en perros con coadministración de ezetimiba y simvastatina. Estos cambios no progresaron con una duración mayor de la dosis hasta 14 meses. Se observó la recuperación general de los hallazgos hepáticos tras la discontinuación de la administración. Estos hallazgos fueron consistentes con aquéllos descritos con los inhibidores de HMG-CoA o atribuidos a niveles de colesterol muy bajos alcanzados en los perros afectados.

La coadministración de ezetimiba y simvastatina no fue teratogénica en ratas. En conejas preñadas, se observó un pequeño número de deformidades esqueléticas (vértebras caudales fusionadas, reducción del número de vértebras caudales).

En una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro*, ezetimiba, administrado solo o coadministrado con simvastatina, no mostró potencial genotóxico.

Ezetimiba

Los estudios de animales sobre la toxicidad crónica de ezetimiba no identificaron órganos blanco para efectos tóxicos. En perros tratados por cuatro semanas con ezetimiba (≥ 0.03 mg/kg/día) la concentración de colesterol en la bilis quística aumentó en un factor de 2.5 a 3.5. Sin embargo, en un estudio de un año en perros que recibieron dosis de hasta 300 mg/kg/día no se observó incremento de la incidencia de colelitiasis u otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la significancia de estos datos para los seres humanos. No se puede descartar un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

Las pruebas de carcinogenicidad de largo sobre ezetimiba fueron negativas.

Ezetimiba no tuvo efecto en la fertilidad de ratas machos y hembras ni se encontró que fuera teratogénica en ratas o conejos, ni afectó el desarrollo prenatal o post-natal. Ezetimiba atravesó la barrera placentaria en ratas y en conejas preñadas que recibieron dosis múltiples de 1000 mg/kg/día.

Simvastatina

En base a los estudios de animales convencionales sobre la farmacodinámica, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad y carcinogenicidad, no existen otros riesgos para el paciente que se esperaría respecto del mecanismo farmacológico. A dosis máximas toleradas en ratas y conejas, simvastatina no produjo malformaciones fetales y no tuvo efectos en la fertilidad, función reproductiva o desarrollo neonatal.

5 INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromelosa)
Croscarmelosa sódica
Ácido cítrico monohidrato
Hidroxianisol butilado
Propil galato
Estearato de magnesio
Agua purificada[§]
Alcohol etílico*[§]

[§] Removido durante el proceso.

* Alternativamente, puede utilizarse Etanol DRAA + metanol 5%.

5.2 INCOMPATIBILIDADES

No aplicable

5.3 VIDA ÚTIL

No utilizar el producto después de la fecha de expira impresa en el envase.

5.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar por debajo de 30°C. Proteger de la luz y de la humedad.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

VYTORIN® 10mg/10mg comprimidos: Caja de cartón conteniendo 28 comprimidos en blíster de PVC/AL/Nylon- Aluminio (AL-AL)

VYTORIN® 10mg/20mg comprimidos: Caja de cartón conteniendo 28 comprimidos en blíster de PCTFE/PVC-Aluminio (ACLAR/PVC-AL)

VYTORIN® 10mg/40mg comprimidos: Caja de cartón conteniendo 28 comprimidos en blíster de PCTFE/PVC-Aluminio (ACLAR/PVC-AL)

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN FINAL

Sin requerimientos especiales

NOMBRE DE LA DROGUERÍA IMPORTADORA

ORGANON BIOSCIENCES PERU S.R.L.

Teléfono: 080053000

REPRESENTANTE EN URUGUAY: Cía. Cibeles S.A. 12 de diciembre 767, Montevideo, Tel. 2209 1001, www.cibeles.com.uy. D.T.Q.F. Carolina Harley. Vytorin 10/10 Reg MSP N° 40637; Vytorin 10/20 Reg MSP N° 40638; Vytorin 10/40 Reg MSP N° 40639. Venta bajo receta profesional.

FECHA DE LA REVISIÓN: 08/2019