

Nº Ref.:MT1137283/19

GZR/KFM/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 6365/19

Santiago, 26 de marzo de 2019

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Daniel Astudillo Mejias, Responsable Técnico y D. Bruno Indelli Gomes, Representante Legal de Merck Sharp & Dohme (I.A.) LLC, ingresada bajo la referencia Nº MT1137283, de fecha de 11 de febrero de 2019, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS, Registro Sanitario Nº F-14728/15;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 11 de febrero de 2019, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-14728/15 del producto farmacéutico VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2019021162081732, emitido por Tesorería General de la República con fecha 11 de febrero de 2019.

TERCERO: que, cualquier modificación del esquema posológico, deberá ser presentado como modificación de aspectos terapéuticos para este registro sanitario, adjuntando los antecedentes clínicos pertinentes, previo pago de los aranceles correspondientes.

CUARTO: que, en resguardo del adecuado uso del producto por parte del profesional se ha completado el folleto con información sobre propiedades farmacológicas y efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, de acuerdo a textos aprobados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y por la Agencia Australiana del Medicamento para este producto farmacéutico; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 56 de 11 de enero de 2019 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

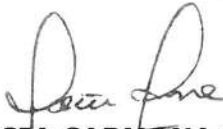
1.- **AUTORIZÁSE** el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS**, registro sanitario Nº F-14728/15, concedido a Merck Sharp & Dohme (I.A.) LLC, el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE



Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe





ENTREGA DE DOCUMENTOS

SECCIÓN GESTIÓN
DE PRODUCTOS Y
SERVICIOS

FECHA: 29-03-2019

NOMBRE DE LA EMPRESA: Merck Sharp

RETIRADO POR: Rudy Miravalles Q

RUT: 14.089383-6 FIRMA: [Signature]

TELEFONO: +56930189958.

DESCRIPCIÓN DE DOCUMENTOS

REF: EC 1150317	RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO	6072
✓REF: MT 1137293	RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO	6365 c/ANT.
✓REF: MT 1137314	RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO	6368 c/ANT.
✓REF: MT 1137334	RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO	6370 c/ANT.
✓REF: MT 1137297	RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO	6366 c/ANT.
✓REF: MT 1137308	RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO	6369 c/ANT.
✓REF: MT 1137313	RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO	6371 c/ANT.
REF: [Blank]	RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO	[Blank]
REF: [Blank]	RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO	[Blank]
REF: [Blank]	RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO	[Blank]
REF: [Blank]	RES/CER/OFIC/GUIA/LIBRO	[Blank]

OTROS: [Blank]

ENTREGADO POR: Alejandra Castro G
ISP - Gestión de Trámites

DUPLICADO CLIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYTORIN® 10/10 COMPRIMIDOS
(EZETIMIBA 10 mg/ SIMVASTATINA 10 mg)

VYTORIN® 10/20 COMPRIMIDOS
(EZETIMIBA 10 mg/ SIMVASTATINA 20 mg)

VYTORIN® 10/40 COMPRIMIDOS
(EZETIMIBA 10 mg/ SIMVASTATINA 40 mg)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBSECTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA MODIFICACIONES	
26 MAR 2019	
N° Ref.:	MT1137283/19
N° Registro:	F-14728/15
Firma Profesional:	UFM

I. CLASE TERAPÉUTICA

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

II. INGREDIENTES ACTIVOS

VYTORIN se presenta en comprimidos para administración por vía oral que contiene 10 mg de ezetimiba y 10 mg de simvastatina (VYTORIN 10/10), 20 mg de simvastatina (VYTORIN 10/20), 40 mg de simvastatina (VYTORIN 10/40).

III. INDICACIONES

Prevención de la enfermedad cardiovascular

VYTORIN se indica para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (muerte por causa cardiovascular, infarto del miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable o necesidad de revascularización) en pacientes con enfermedad coronaria (EC).

Hipercolesterolemia Primaria

VYTORIN está indicado como tratamiento adjunto a la dieta para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos y colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-no-HDL) y para aumentar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en los pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o con hiperlipidemia mixta.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

VYTORIN está indicado para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol total y de C-LDL en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica como tratamiento adjunto a otros tratamientos para reducir lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

El paciente debe estar bajo una dieta estándar reductora del colesterol antes de recibir VYTORIN, y debe continuar esa dieta durante el tratamiento con VYTORIN. Se debe individualizar la dosificación según la concentración inicial de C-LDL, la meta recomendada del tratamiento y la respuesta del paciente. VYTORIN se debe tomar en una sola dosis diaria, por la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta. El rango de dosificación es desde 10/10 mg al día hasta 10/40 mg al día. La dosificación inicial usual recomendada es de 10/20 mg al día. Se puede considerar iniciar el tratamiento con 10/10 mg al día en los pacientes que necesitan una disminución menos enérgica del C-LDL. En los que es necesario disminuir el C-LDL más de 55% se puede empezar con 10/40 mg al día. Después de iniciar la administración o de ajustar la dosificación de VYTORIN se pueden medir las concentraciones de los lípidos al cabo de dos o más semanas, para ajustar la dosificación si es necesario. (Ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía/rabdomiólisis).

Pacientes con enfermedad coronaria

En el estudio de reducción de riesgos de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis inicial fue de 10/40 mg una vez al día por la noche.

Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica.

La dosificación recomendada para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica de VYTORIN es de 10/40 mg una vez al día, en la noche. La dosis de 10/80 mg solo se recomienda cuando los beneficios se espera que superen los riesgos potenciales (Ver V. CONTRAINDICACIONES y VI. PRECAUCIONES Miopatía/rabdomiólisis). VYTORIN se debe usar adjunto a otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de otros tratamientos.

En pacientes que toman lomitapida concomitantemente con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe superar los 10/40 mg/día (Ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía/rabdomiólisis y X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Pacientes con Insuficiencia Renal/ Enfermedad Renal Crónica

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²) no requiere ajuste de dosis. En los pacientes con enfermedad renal crónica la tasa estimada de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m², la dosis de VYTORIN es de 10/20 mg una vez al día por la noche. En estos pacientes, el uso de dosis más altas debe ser estrechamente monitorizado (Ver VI. PRECAUCIONES).

Empleo en pacientes de edad avanzada.

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes en edad avanzada.

Empleo en niños.

No se recomienda el tratamiento con VYTORIN en niños.

Empleo en pacientes con deterioro hepático

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con VYTORIN en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9). (Ver VI. PRECAUCIONES).

Coadministración con otros medicamentos.

VYTORIN se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrador de ácidos biliares.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem o medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir concomitantemente con VYTORIN, la dosificación de VYTORIN no debe ser mayor de **10/10** ~~40/20~~ mg al día (Ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía /Rabdomiólisis y X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

En pacientes que toman amlodipino concomitantemente con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe exceder ~~40/40~~ **10/20** mg/día (Ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis y X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

La seguridad y efectividad de VYTORIN administrados con fibratos, excepto fenofibrato no ha sido estudiada. Además, la combinación de VYTORIN y fibratos debe ser evitada (Ver V. CONTRAINDICACIONES VI. PRECAUCIONES Miopatía/Rabdomiólisis y X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

V. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia (Ver VII. EMBARAZO y VIII. MADRES EN PERIODO DE LACTANCIA).
- La administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona, y drogas que contienen cobicistat) (Ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis y X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).
- La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol (Ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis y X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

VI. PRECAUCIONES

Miopatía/Rabdomiólisis

Como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, simvastatina causa ocasionalmente miopatía, manifestada por dolor, hiperestesia o debilidad muscular con aumento de la creatina quinasa a más de diez veces el límite superior normal. En algunos casos la miopatía toma la forma de rabdomiólisis con o sin falla renal aguda secundaria a mioglobinuria, y en raros casos ha fallecido el paciente. Una gran actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma aumenta el riesgo de miopatía (es decir, niveles elevados de simvastatina y ácido de simvastatina en plasma), que pueden deberse en parte a fármacos que interactúan e interfieren con el metabolismo de la simvastatina y/o las vías del transportador (ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS). Los factores predisponentes a la miopatía incluyen la edad avanzada (≥ 65 años), sexo femenino, el hipotiroidismo no controlado y la insuficiencia renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis de simvastatina. En una base de datos de ensayos clínicos en los que 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, 24.747 (aproximadamente 60%) de los cuales fueron incluidos en los estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% a los 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos ensayos, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos medicamentos que interactúan fueron excluidos.

En un ensayo clínico en el que los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio fueron tratados con simvastatina 80 mg/día (media de seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 1,0%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

comparado al 0,02% para los pacientes con 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año posterior de tratamiento fue de aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con simvastatina 80 mg en comparación con otras terapias basadas en estatinas similares en la reducción de LDL-C-eficacia. (Ver IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN y V. CONTRAINDICACIONES).

Todos los pacientes que inicien tratamiento con VYTORIN, o cuya dosis de VYTORIN se están incrementando, deben ser advertidos del riesgo de miopatía y deben informar rápidamente de cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad. La terapia con VYTORIN se debe interrumpir inmediatamente si se diagnostica miopatía o sospecha. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK > 10 veces el límite superior de lo normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando se suspendió inmediatamente el tratamiento con simvastatina cesaron los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron (Ver XI EFECTOS COLATERALES). Determinaciones periódicas de CK puede ser considerada en pacientes que inicien tratamiento con VYTORIN o que se aumenta la dosificación. No hay garantía de que esa vigilancia evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han presentado rabdomiólisis durante el tratamiento con simvastatina tenían complicaciones médicas previas, incluyendo insuficiencia renal usualmente como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Esos pacientes que toman VYTORIN requieren una vigilancia más estrecha. La terapia con VYTORIN se debe suspender temporalmente unos pocos días antes de la cirugía mayor programada y cuando surge cualquier gran condición médica o quirúrgica.

En los resultados del estudio de reducción IMProved: en el ensayo internacional de eficacia de VYTORIN (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con enfermedad coronaria se randomizaron para recibir 10/40 mg al día de VYTORIN (n=9.067) o 40 mg al día de simvastatina (n=9.077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue del 0,2% para VYTORIN y del 0,1% para la simvastatina, donde se definió a la miopatía como una debilidad o un dolor muscular inexplicable con creatinina quinasa (CK) en suero ≥ 10 veces el límite superior normal (LSN) o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1% para VYTORIN y del 0,2% para la simvastatina, donde se definió a la rabdomiólisis como una debilidad o un dolor muscular inexplicable con CK en suero ≥ 10 veces el LSN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 veces el límite superior normal y < 10 veces el límite superior normal en dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 UI/mL sin evidencia de daño renal. (Ver XI. EFECTOS COLATERALES.)

En el Estudio de Corazón y Protección Renal (SHARP) en el que más de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron randomizados para recibir VYTORIN 10/20 mg al día (n=4.650) o placebo (n=4.620) (mediana de seguimiento 4,9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0,2% para VYTORIN y el 0,1% para el placebo. (Ver XI. EFECTOS COLATERALES).

En un ensayo clínico en el que pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (una media de seguimiento de 3,9 años), la incidencia de miopatía fue de aproximadamente un 0,05% para los pacientes que no son chinos (n=7.367) en comparación con el 0,24% para los pacientes chinos (n=5.468). Mientras que la única población asiática evaluada en este ensayo clínico era la china, se debe tener precaución cuando se prescribe VYTORIN a los pacientes asiáticos y se debe emplear la menor dosis necesaria.

Interacciones con medicamentos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

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

Medicamentos contraindicados

- **Inhibidores Potentes de la CYP3A4:** El uso concomitante con medicamentos etiquetados con un potente efecto inhibidor de la CYP3A4, a dosis terapéuticas (**por ejemplo itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona o drogas que contienen cobicistat**) están contraindicados. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, la terapia con VYTORIN debe ser suspendida durante el curso del tratamiento. (Ver V. CONTRAINDICACIONES y X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).
- **Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol:** El uso concomitante de estos medicamentos está contraindicada con VYTORIN (Ver V. CONTRAINDICACIONES y X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Otros medicamentos

- **Ácido fusídico:** Los pacientes bajo terapia con ácido fusídico tratados concomitantemente con simvastatina pueden tener un aumento en el riesgo de miopatía/rabdomiólisis (Ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS). No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes donde se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, se debiera discontinuar el uso de VYTORIN durante todo el período que dure el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando resulta necesario el uso prolongado de ácido fusídico sistémico, por ej., para el tratamiento de infecciones severas, la necesidad de una administración concomitante de VYTORIN y ácido fusídico sólo debiera considerarse sobre una base caso a caso y bajo estricta supervisión médica
- **Amiodarona:** En un estudio clínico, fue reportado miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. **La dosis de VYTORIN no debe superar los 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amiodarona.** (Ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).
- **Bloqueadores de los canales de Calcio**
 - **Verapamilo o diltiazem:** En los pacientes que están tomando concomitantemente diltiazem y simvastatina 80 mg tenían un mayor riesgo de miopatía. **La dosis de VYTORIN no debe superar los 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.** (Ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS)
 - **Amlodipino:** En un ensayo clínico, los pacientes con amlodipino tratados concomitantemente con simvastatina 80 mg tuvieron un riesgo ligeramente mayor de miopatía (**Ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS. La dosis de VYTORIN no debe superar los ~~40/40~~ 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.**
- **Lomitapida:** La dosis de VYTORIN no debe superar los 10/40 mg al día en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, que reciben como terapia concomitante lomitapida (Ver X.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

- **Los inhibidores moderados de la CYP3A4:** Los pacientes que toman otros medicamentos que tienen un efecto inhibidor moderado del CYP3A4 concomitantemente con VYTORIN, en particular, a dosis más altas de VYTORIN, pueden tener un mayor riesgo de miopatía. Cuando se administra VYTORIN concomitantemente con un inhibidor moderado de la CYP3A4, es posible que resulte necesario un ajuste en la dosis del VYTORIN.
- **Inhibidores de la Proteína transportadora de medicamentos Resistente al Cáncer de Mama (BCRP):** La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede conducir a concentraciones plasmáticas aumentadas de simvastatina y un riesgo aumentado de miopatía; Por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de dosis de VYTORIN. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina no ha sido estudiada. (ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS)
- **Fenofibrato:** En un estudio clínico en el que VYTORIN 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día fueron coadministrados en 183 pacientes por hasta 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las otras dosis de VYTORIN 10/20 mg/día y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescriba VYTORIN y fenofibrato, ya que fenofibrato puede causar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el que 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha de colelitiasis en un paciente que recibe VYTORIN y fenofibrato, se debe considerar realizar estudios de la vesícula biliar e iniciar tratamiento hipolipemiente alternativo (Ver XI. EFECTOS COLATERALES y el folleto de información al profesional de fenofibrato).
- **Otros fibratos:** La seguridad y eficacia de VYTORIN administrado con fibratos, no ha sido estudiado. **Por lo tanto, el uso concomitante de VYTORIN y los fibratos, debe ser evitado. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado (Ver V. CONTRAINDICACIONES).**
- **Niacina (≥ 1 g/día):** Casos de miopatía/rabdomiólisis han sido observados con simvastatina coadministrada con las dosis que modifica los lípidos (≥ 1 g/día) de niacina. En un ensayo clínico (con una mediana de seguimiento de 3,9 años) involucra a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con los niveles de LDL-C bien controlados con simvastatina 40 mg/día, con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo beneficio adicional sobre los resultados cardiovasculares con la adición de dosis que modifica lípidos (≥ 1 g/día) de niacina. Por lo tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser sopesado cuidadosamente con los riesgos potenciales de esta combinación. Además, en este ensayo, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0,24% para los pacientes chinos con 40 mg de simvastatina o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con el 1,24% para los pacientes chinos con 40 mg de simvastatina o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg coadministrado con niacina/laropirant 2g/40mg de liberación prolongada. **Mientras que la única población asiática evaluada en este ensayo clínico era la China, y debido a que la incidencia de miopatía es más alta en los pacientes chinos que en los que no son chinos, la coadministración de VYTORIN con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina no se recomienda en pacientes asiáticos.** (Ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).
- Daptomicina: Se han observado informes de miopatía y / o rabdomiólisis con inhibidores de la HMG-CoA reductasa coadministrados con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que cualquiera de los dos agentes puede causar

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

miopatía y / o rabdomiólisis cuando se administra solo. Se debe considerar la posibilidad de suspender temporalmente VYTORIN en pacientes que toman daptomicina (ver XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

- **Anticoagulantes:** Si VYTORIN se adiciona a warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Rango Internacional Normalizado (INR por sus siglas en inglés) debe ser adecuadamente monitoreado (Ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Enzimas Hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministró ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales). (Ver XI. EFECTOS COLATERALES).

En IMPROVE-IT, se randomizaron 18.144 pacientes con enfermedad coronaria para recibir 10/40 mg al día de VYTORIN (n=9.067) o 40 mg al día de simvastatina (n=9.077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de transaminasas (>3 veces el límite superior normal (LSN)) fue del 2,5 % para VYTORIN y del 2,3 % para la simvastatina. (Consulte XI. EFECTOS COLATERALES).

En un estudio clínico controlado en el cual más de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron randomizados para recibir VYTORIN 10/20 mg al día (n=4.650) o placebo (n=4.620) (mediana de seguimiento de 4,9 años), la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times$ LSN) fue del 0,7% para VYTORIN y 0,6% para el placebo. (Ver XI. EFECTOS COLATERALES).

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con VYTORIN, y de allí en adelante cuando esté clínicamente indicado. En los pacientes en los que se aumente la dosificación hasta 10/80 mg diarios se deben repetir las pruebas del funcionamiento hepático antes del aumento, a los tres meses de éste, y después periódicamente (por ejemplo, cada seis meses) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir pronto y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes se debe suspender la administración del medicamento. Tenga en cuenta que ALT puede provenir de los músculos, por lo tanto, el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía (Ver VI. PRECAUCIONES Miopatía/rabdomiólisis).

Ha habido raros informes postcomercialización de insuficiencia hepática mortal y no mortal en pacientes que toman estatinas, incluyendo la simvastatina. Si ocurre un daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con VYTORIN, interrumpir rápidamente la terapia. Si una etiología alternativa no se encuentra no recomience VYTORIN.

VYTORIN se debe usar con precaución en pacientes que toman cantidades considerables de alcohol y/o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de VYTORIN.

Insuficiencia Hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con VYTORIN a esos pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

VII. EMBARAZO

La aterosclerosis es un proceso crónico, y normalmente la suspensión de la administración de medicamentos reductores de los lípidos durante el embarazo debería tener poco efecto sobre el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria.

VYTORIN

VYTORIN está contraindicado durante el embarazo.

Simvastatina

No se ha determinado la seguridad de la simvastatina en mujeres embarazadas, ni se han hecho estudios clínicos comparativos en ellas. Se han recibido escasos reportes de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa, pero en un estudio prospectivo de unos 200 embarazos en los que hubo exposición del feto durante el primer trimestre a simvastatina o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa muy relacionado con simvastatina, la incidencia de anomalías congénitas fue similar a la observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento de las anomalías congénitas de 2,5 veces o más sobre su incidencia en la población general.

Aunque no hay ningún indicio de que la incidencia de anomalías congénitas en los hijos de pacientes que han tomado simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa muy relacionado con ella difiera de la observada en la población general, el tratamiento de las embarazadas con simvastatina puede disminuir las concentraciones fetales de mevalonato, que es un precursor en la síntesis de colesterol. Por lo tanto, no se debe usar VYTORIN en mujeres embarazadas, que están tratando de embarazarse o que pueden estar embarazadas. El tratamiento con VYTORIN se debe suspender durante todo el embarazo o hasta que se haya comprobado que la paciente no está embarazada (Ver V. CONTRAINDICACIONES)

Ezetimiba

No existen datos disponibles sobre mujeres embarazadas expuestas a ezetimiba.

Cuando ezetimiba se administra con simvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios de desarrollo embrio-fetal en ratas embarazadas. En conejas embarazadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas.

VIII. MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA

Los estudios en ratas han mostrado que ezetimiba es excretada con la leche. No se sabe si los componentes activos de VYTORIN son excretados con la leche humana, por lo que no se debe administrar VYTORIN a mujeres que están amamantando.

IX. USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

X. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que se han comunicado mareos. Las respuestas individuales a VYTORIN pueden variar.

XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

VYTORIN

No se observó ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica cuando se coadministraron ezetimiba y simvastatina.

VYTORIN es bioequivalente a la coadministración de ezetimiba y simvastatina.

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

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

Medicamentos contraindicados

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:

Inhibidores Potentes de la CYP3A4

Los estudios preclínicos han mostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450. No se ha observado ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica entre ezetimiba y medicamentos que son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 Y 3A4. Simvastatina es metabolizada por la CYP3A4, pero no tiene actividad inhibitoria CYP3A4; por lo tanto, no es de esperarse que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. Inhibidores potentes de la CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación del componente simvastatina de VYTORIN. El uso concomitante con medicamentos etiquetados con un potente efecto inhibidor de la CYP3A4 (por ejemplo itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, drogas que contienen cobicistat), están contraindicados. (Ver V. CONTRAINDICACIONES, VI. PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol (Ver V. CONTRAINDICACIONES y VI. PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis)

Gemfibrozilo: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozilo aumentó las concentraciones de ezetimiba total de aproximadamente 1,7 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes con trasplante renal con clearance de creatinina > 50 mL/min con una dosis estable de ciclosporina, una sola dosis de 10 mg de ezetimiba aumentó 3,4 veces (rango de 2,3 a 7,9 veces aumento) en el promedio del área bajo la curva (ABC) de ezetimiba total en comparación con una población control sana de otro estudio (n=17). En un estudio diferente, un paciente con trasplante renal con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 13,2 mL/min/1,73 m²) que estaba recibiendo múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina, tuvo una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total en comparación con controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina, el día 7 resultó en un incremento medio del 15% en el ABC de ciclosporina (disminución de rango de 10% a 51% incremento) en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. (Ver V. CONTRAINDICACIONES, VI. PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Interacciones con otros medicamentos

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

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato aumentó las concentraciones totales de ezetimiba en aproximadamente 1,5 veces. Este aumento no se consideró clínicamente significativo. La seguridad y eficacia de ezetimiba coadministrado con fenofibrato ha sido evaluado en un estudio clínico (Ver XI. EFECTOS COLATERALES).

Otros fibratos: La seguridad y eficacia de VYTORIN coadministrada con fibratos, excepto fenofibrato, no se han estudiado. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis y producir así colestiasis. La coadministración de ezetimiba con otros fibratos no ha sido estudiada. En un estudio preclínico en perros, ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar. A pesar de la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos es desconocida, la administración conjunta de VYTORIN con fibratos, no se recomienda su uso hasta que se estudie en pacientes.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede verse aumentado por la administración concomitante de ácido fusídico (Ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía/rabdomiólisis).

Amiodarona: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta cuando se coadministra amiodarona con VYTORIN (Ver IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN y VI. PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó 55% aproximadamente el ABC de concentración de ezetimiba total (ezetimiba + glucurónido de ezetimiba). Esa interacción puede hacer que sea menor la disminución adicional del C-LDL debida a la coadministración de VYTORIN y colestiramina.

Bloqueadores de los canales de calcio: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de verapamilo, diltiazem o amlodipino (Ver IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN y VI. PRECAUCIONES, Miopatía/rabdomiólisis).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

Lomitapida: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede verse incrementado con la administración concomitante de lomitapida (Ver IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN y VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Los inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos que tienen un efecto inhibidor moderado del CYP3A4 concomitantemente con VYTORIN, en particular, dosis altas de VYTORIN, pueden tener un mayor riesgo de miopatía.

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

Inhibidores de la Proteína transportadora de medicamentos Resistente al Cáncer de Mama (BCRP): La simvastatina es un sustrato del transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede llevar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un mayor riesgo de miopatía. Cuando se coadministra simvastatina con un inhibidor de BCRP, puede ser necesario un ajuste de la dosis de VYTORIN (ver IV DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Niacina: En un estudio de 15 adultos sanos, uso concomitante con VYTORIN (10/20 mg al día durante 7 días) provocó un pequeño aumento en la ABC promedio de niacina (22%) y ácido nicotínico (19%) administrado como NIASPAN tabletas de liberación prolongada (1.000 mg por 2 días y 2.000 mg por 5 días después de un desayuno bajo en grasa). En el mismo estudio, la administración concomitante de NIASPAN aumentó ligeramente el ABC promedio de ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) y ácido de simvastatina (35%). Los casos de miopatía/rabdomiólisis han sido observados con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina. (Ver VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Colchicina: Se han notificado reportes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y VYTORIN en los pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda una estrecha monitorización clínica en los pacientes que toman esta combinación.

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

Otras interacciones

El jugo de toronja o pomelo contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo típico de jugo de toronja o pomelo (250 mL al día) es mínimo (aumento de 13% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, medida por el ABC) y no tiene ninguna importancia clínica. Sin embargo, las cantidades muy grandes de jugo de toronja o pomelo aumentan significativamente la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, por lo que se deben evitar durante el tratamiento con VYTORIN (Ver VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Anticoagulantes cumarínicos

Simvastatina 20-40 mg/día potenció moderadamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (INR por sus siglas en inglés), aumentó de un valor inicial de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en un estudio de pacientes normales y en un estudio de pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

hipercolesterolémicos respectivamente. Se ha reportado sangrado clínicamente evidente y/o aumento del tiempo de protrombina aumentado en pocos pacientes tomando concomitantemente anticoagulantes cumarínicos. En estos pacientes, el tiempo de protrombina debe ser determinado antes de iniciar el tratamiento con VYTORIN y con la frecuencia necesaria durante las primeras etapas del tratamiento para asegurarse de que no ocurran alteraciones significativas en el tiempo de protrombina. Una vez que se ha documentado un tiempo de protrombina estable, el tiempo de protrombina puede ser monitoreado en los intervalos usualmente recomendados para pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis de VYTORIN o se suspende, el mismo procedimiento debe ser repetido. La terapia con simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios del tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo en la biodisponibilidad de la warfarina ni en el tiempo de protrombina en un estudio de doce hombres adultos sanos. Ha habido reportes post-comercialización de un Rango Internacional Normalizado elevado en pacientes a quienes se les adicionó ezetimiba con warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tomando otros medicamentos (Ver VI. PRECAUCIONES).

El efecto de VYTORIN sobre el tiempo de protrombina no se ha estudiado.

Antiácidos:

La administración concomitante de antiácidos disminuyó la rapidez de absorción de ezetimiba pero no tuvo ningún efecto sobre su biodisponibilidad. Esa disminución de la rapidez de absorción de ezetimiba no se considera clínicamente importante.

XII. EFECTOS COLATERALES

Se ha evaluado la seguridad de VYTORIN (o la coadministración de ezetimiba y simvastatina equivalente a las formulaciones de VYTORIN) en estudios clínicos en aproximadamente ~~en~~ 12.000 pacientes. VYTORIN fue generalmente bien tolerado.

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o poco comunes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); relacionados con el uso del medicamento fueron reportadas en pacientes tomando VYTORIN (n=2.404) y con una incidencia mayor que con placebo (n=1.340):

Investigaciones

Común: Aumento de ALT y/o AST; CK en sangre se incrementó
Poco comunes: Aumento de bilirrubina en la sangre; aumento de ácido úrico en sangre; aumento de gamma glutamil-transferasa; la razón normalizada internacional aumentó; presencia de proteínas en la orina; disminución del peso.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco comunes: Mareo; dolor de cabeza.

Trastornos gastrointestinales:

Poco comunes: Dolor abdominal; malestar abdominal; dolor abdominal superior; dispepsia; flatulencia; náuseas; vómitos.

Trastornos a la Piel y tejido subcutáneo:

Poco comunes: Prurito; rash.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco comunes: Artralgia; espasmos musculares; debilidad muscular; molestias musculoesqueléticas, dolor de cuello; dolor en las extremidades.

Trastornos generales y del sitio de administración:

Poco comunes: Astenia; fatiga; malestar; edema periférico.

Trastornos psiquiátricos:

Poco comunes: Trastornos del sueño.

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o poco comunes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); relacionados con el uso del medicamento fueron reportadas en pacientes tomando VYTORIN (n=9.595) y con una incidencia mayor que las estatinas administradas en monoterapia (n=8.883):

Investigaciones

Común: Aumento de ALT y/o AST;

Poco comunes: Aumento de bilirrubina en la sangre; aumento de CK en sangre; aumento de gamma glutamil-transferasa.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco comunes: Dolor de cabeza; parestesia.

Trastornos gastrointestinales:

Poco comunes: Distensión abdominal; diarrea; boca seca; dispepsia; flatulencia; reflujo gastroesofágico; vómitos.

Trastornos a la Piel y tejido subcutáneo:

Poco comunes: Prurito; rash; urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Común: Mialgia

Poco comunes: Artralgia; dolor de espalda; espasmos musculares; debilidad muscular; molestias musculoesqueléticas; dolor en las extremidades.

Trastornos generales y del sitio de administración:

Poco comunes: Astenia; dolor de pecho; fatiga; edema periférico.

Trastornos psiquiátricos:

Poco comunes: insomnio.

Pacientes con enfermedad coronaria

En el estudio IMPROVE-IT, que incluyó a 18.144 pacientes tratados con 10/40 mg de VYTORIN (n=9.067; al 6% de los cuales se le realizó un ajuste ascendente de la dosis de ezetimiba/simvastatina a 10/80 mg) o 40 mg de simvastatina (n=9.077; al 27% de los cuales se le realizó un ajuste ascendente de la dosis de simvastatina a 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante una mediana del período de seguimiento de 6,0 años. Las tasas de interrupción debido a experiencias adversas fueron del 10,6% para pacientes tratados con VYTORIN y del 10,1% para pacientes tratados con simvastatina. La incidencia de miopatía fue del 0,2% para VYTORIN y del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

0,1% para la simvastatina, donde se definió a la miopatía como una debilidad o un dolor muscular inexplicables con CK en suero ≥ 10 veces el límite superior normal (LSN) o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1% para VYTORIN y del 0,2% para la simvastatina, donde se definió a la rabdomiólisis como una debilidad o un dolor muscular inexplicables con CK en suero ≥ 10 veces el LSN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 veces el límite superior normal y < 10 veces el límite superior normal en dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 UI/mL sin evidencia de daño renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de transaminasas (≥ 3 veces el LSN) fue del 2,5% para VYTORIN y del 2,3% para la simvastatina. (Ver VI. PRECAUCIONES). Los efectos adversos relacionados con la vesícula biliar se registraron en el 3,1% en comparación con el 3,5 % de los pacientes asignados a VYTORIN y a la simvastatina, respectivamente. La incidencia de hospitalizaciones por colecistectomía fue del 1,5% en ambos grupos de tratamiento. El cáncer (definido como cualquier nueva neoplasia maligna) se diagnosticó durante el ensayo en el 9,4% en comparación con el 9,5%, respectivamente.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

El Estudio de Corazón y Protección Renal (SHARP) (prevención de eventos vasculares mayores en la enfermedad renal crónica (ERC), la participación de más de 9.000 pacientes tratados con VYTORIN 10/20 mg al día (n=4.650) o placebo (n=4.620), los perfiles de seguridad fueron comparables durante una mediana de seguimiento de 4,9 años. En este estudio, sólo los eventos adversos graves y los abandonos debidos a eventos adversos fueron registrados. Las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron comparables (10,4% en pacientes tratados con VYTORIN y un 9,8% en los pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue del 0,2% en pacientes tratados con VYTORIN y 0,1% en los pacientes tratados con placebo. Elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3 veces LSN) ocurrió en el 0,7% de los pacientes tratados con VYTORIN, frente al 0,6% de los pacientes tratados con placebo (Ver VI. PRECAUCIONES). En este estudio, no hubo aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de eventos adversos pre-especificados, incluyendo el cáncer (9,4% para VYTORIN y 9,5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de cálculos biliares o pancreatitis.

Experiencia post comercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han reportado en el uso post comercialización con VYTORIN o durante los estudios clínicos post comercialización o uso de uno de los componentes individuales. Las reacciones adversas comunicadas para VYTORIN son consistentes con los reportados previamente con ezetimiba y/o simvastatina.

Investigaciones: Pruebas de función hepática anormales

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Trombocitopenia; anemia.

Trastornos del sistema nervioso: Neuropatía periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Tos; Enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento; pancreatitis; gastritis.

Trastornos a la Piel y tejido subcutáneo: Alopecia; reacciones de hipersensibilidad; incluyendo erupción cutánea; urticaria; anafilaxis; angioedema; eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Calambres musculares; miopatía/rabdomiólisis (Ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía/rabdomiólisis).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrotizante inmuno-mediada (IMNM por sus siglas en inglés), una miopatía autoinmune, asociado con el uso de estatinas. El IMNM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y elevaciones de la creatin quinasa sérica, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas; biopsia muscular muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejora con agentes inmunosupresores (Ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía/rabdomiólisis).

Trastornos de metabolismo y nutrición: Disminución del apetito.

Trastornos vasculares: Sofocos; Hipertensión.

Trastornos generales y del sitio de administración: Dolor.

Trastornos hepato-biliares: Hepatitis/ictericia; insuficiencia hepática fatal y no fatal; colelitiasis; colecistitis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Disfunción eréctil.

Trastornos psiquiátricos: Depresión.

Un aparente síndrome de hipersensibilidad raramente se ha reportado que ha incluido algunas de las siguientes características: angioedema, síndrome similar al lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de velocidad de sedimentación globular, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, enrojecimiento, disnea y malestar general.

Ha habido informes posteriores a la comercialización raros de deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida de memoria, falta de memoria, amnesia, debilitación de la memoria, confusión) asociados a uso de estatinas. Estos temas cognitivos se han reportado para todas las estatinas. Los reportes son generalmente no serios y reversible al discontinuar la estatina, con tiempos variables al inicio del síntoma (1 día a los años) y a la resolución del síntoma (punto medio de 3 semanas).

Valores de Laboratorio

En estudios clínicos comparativos sobre la coadministración de ezetimiba y simvastatina, la incidencia de aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas (de la ALT y/o la AST al triple o más del límite superior normal, de manera consecutiva) fue de 1.7% en los pacientes tratados con VYTORIN. Esos aumentos fueron generalmente asintomáticos, no se asociaron con colestasis y cesaron al suspender o al continuar el tratamiento (Ver VI. PRECAUCIONES).

Se observaron aumentos clínicamente importantes de la cinasa de la creatina (a diez o más veces el límite superior de los valores normales) en 0,2% de los pacientes tratados con VYTORIN.

Los aumentos en los niveles de HbA1c y de glucosa en suero en ayunas han sido reportados con estatinas, incluyendo la simvastatina.

XIII. SOBREDOSIS

VYTORIN

No se puede recomendar ningún tratamiento específico de la sobredosis de VYTORIN. En caso de una sobredosis, se deben aplicar medidas sintomáticas y de sostén. La coadministración de ezetimiba (1.000 mg/kg) y simvastatina (1.000 mg/kg) fue bien tolerada etapa aguda, en los estudios de toxicidad oral en ratas y ratones. No

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

se observaron signos clínicos de toxicidad en estos animales. La DL50 oral estimada para ambas especies fue de ≥ 1.000 mg/kg de ezetimiba y ≥ 1.000 mg/kg de simvastatina.

Ezetimiba

En estudios clínicos, la administración de ezetimiba, 50 mg diarios a 15 personas sanas por hasta 14 días, o de 40 mg diarios a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria por hasta 56 días y 40 mg/día a 27 pacientes con sitosterolemia homocigotos por 26 semanas, fue en general bien tolerada. Se han reportado pocos casos de sobredosificación, la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas reportadas no fueron graves.

Simvastatina

Se han reportado pocos casos de sobredosificación; la máxima dosis ingerida fue de 3,6 g. Todos esos pacientes se recuperaron sin secuelas.

XIV. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Código ATC / Grupo farmacoterapéutico: C10BA02 / Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de lípidos.

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

VYTORIN

El colesterol plasmático se deriva de la absorción intestinal y de la síntesis endógena. VYTORIN contiene ezetimiba y simvastatina, dos compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios.

Ezetimiba

Ezetimiba inhibe la absorción intestinal del colesterol. Ezetimiba es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que difiere al de otras clases de reductores del colesterol (p. ej., estatinas, secuestrantes de ácidos biliares (resinas), derivados del ácido fibrótico y estanoles vegetales). La diana molecular de ezetimiba es el transportador de esteroles, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.

Ezetimiba se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, dando lugar a una disminución del transporte de colesterol intestinal al hígado; las estatinas reducen la síntesis del colesterol en el hígado y al unirse estos mecanismos diferentes se produce una reducción complementaria del colesterol.

Simvastatina

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

Propiedades farmacocinéticas:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando ezetimiba se administró conjuntamente con simvastatina.

Absorción

Ezetimiba

Después de la administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y es conjugado intensamente a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas medias máximas (C_{máx}) se produjeron en el plazo de 1 a 2 horas en el caso de ezetimiba-glucurónido y de 4 a 12 horas en el de ezetimiba. La biodisponibilidad absoluta de ezetimiba no puede determinarse ya que el compuesto es prácticamente insoluble en el medio acuoso adecuado para inyección.

La administración concomitante de alimentos (alimentos con alto contenido graso o sin grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimiba cuando se administró en forma de comprimidos de 10 mg.

Simvastatina

Se encontró que la disponibilidad del β -hidroxiácido activo en la circulación sistémica después de una dosis oral de simvastatina era inferior al 5% de la dosis, coherente con una amplia extracción hepática de primer paso. Los principales metabolitos de simvastatina presentes en el plasma humano son el β -hidroxiácido y otros cuatro metabolitos activos.

Respecto al estado de ayunas, los perfiles plasmáticos de los inhibidores activos y totales no se vieron afectados cuando simvastatina se administró inmediatamente antes de una comida de prueba.

Distribución

Ezetimiba

Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido se unen en un 99,7% y un 88 a 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Simvastatina

Tanto simvastatina como el β -hidroxiácido se unen a proteínas plasmáticas humanas (95%).

La farmacocinética de dosis únicas y múltiples de simvastatina demostró que no se producía acumulación del fármaco después de dosis múltiples. En todos los estudios farmacocinéticos anteriores, la concentración plasmática máxima de inhibidores se produjo entre 1,3 y 2,4 horas después de la dosis.

Metabolismo o Biotransformación

Ezetimiba

Ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y el hígado mediante conjugación glucurónido (una reacción de fase II) con posterior excreción biliar. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

son los principales compuestos derivados del fármaco detectados en el plasma, los cuales constituyen aproximadamente del 10 al 20% y del 80 al 90% del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma con evidencia de una importante circulación enterohepática. La semivida de ezetimiba y ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Simvastatina

Simvastatina es una lactona inactiva que se hidroliza rápidamente in vivo al correspondiente β-hidroxiácido, un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis tiene lugar principalmente en el hígado; la velocidad de la hidrólisis en el plasma humano es muy lenta.

En el hombre, simvastatina se absorbe bien y sufre una amplia extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado es dependiente del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el lugar principal de acción de la forma activa, con posterior extracción de equivalentes del fármaco en la bilis. En consecuencia, la disponibilidad del fármaco activo a la circulación sistémica es baja.

Después de una inyección intravenosa del metabolito β-hidroxiácido, su semivida es de 1,9 horas.

Eliminación

Ezetimiba

Tras la administración oral de ezetimiba marcado con 14C-ezetimiba (20 mg) a humanos, ezetimiba total supuso aproximadamente un 93% de la radiactividad total en el plasma. Aproximadamente un 78% y un 11% de la radiactividad administrada se recuperaron en las heces y la orina, respectivamente, durante un periodo de recogida de 10 días. Después de 48 horas, no hubo niveles detectables de radiactividad en el plasma.

Simvastatina

Tras una dosis oral de simvastatina radioactiva en el hombre, un 13% de la radiactividad se excretó en la orina y un 60% en las heces en el plazo de 96 horas. La cantidad recuperada en las heces representa los equivalentes de fármaco absorbidos excretados en la bilis, así como también el fármaco no absorbido. Tras una inyección intravenosa del metabolito β-hidroxiácido, un promedio de sólo un 0,3% de la dosis IV se excretó en la orina en forma de inhibidores.

XV. CONSERVACIÓN

Almacenar a no más de 30°C.

XVI. PRESENTACIÓN

Caja con ~~28~~ X comprimidos.

XVII. COMPOSICIÓN

VYTORIN (ezetimiba/simvastatina) es un comprimido que se presenta en 3 concentraciones:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYTORIN 10/10 COMPRIMIDOS

- VYTORIN 10/10 (ezetimiba 10 mg/ simvastatina 10 mg)
- VYTORIN 10/20 (ezetimiba 10 mg/ simvastatina 20 mg)
- VYTORIN 10/40 (ezetimiba 10 mg/ simvastatina 40 mg)

Adicionalmente, VYTORIN contiene los siguientes excipientes: ~~lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, hipromelosa, croscarmelosa sódica, ácido cítrico monohidratado, butilhidroxianisol, galato de propilo y estearato de magnesio.~~ **De acuerdo a la última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.**