



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 7589

BUENOS AIRES, 14 JUL. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005112-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VYTORIN / EZETIMIBE - SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA 10,00 mg; EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA 20,00 mg; EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA 40,00 mg; EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA 80,00 mg, aprobada por Certificado N° 51.685.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

7589

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 265 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada VYTORIN / EZETIMIBE - SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA

VP
2



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

7 5 8 9

10,00 mg; EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA 20,00 mg;
EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA 40,00 mg; EZETIMIBE 10,00
mg - SIMVASTATINA 80,00 mg, aprobada por Certificado N° 51.685 y
Disposición N° 5545/04, propiedad de la MSD ARGENTINA S.R.L., cuyos
textos constan de fojas 134 a 169, 177 a 212, 220 a 255 para los
prospectos y de fojas 170 a 176, 213 a 219, 256 a 262, para la
información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT N° 5545/04 los prospectos autorizados por las fojas 134 a 169 y
la información para el paciente autorizada por las fojas 170 a 176, de
las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la
presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de
modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.685 en los
términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al
interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente
disposición conjuntamente con los prospectos e información para el



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7589

paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005112-16-2

DISPOSICIÓN N°

mb

7589

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **7589** a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.685 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA SR.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VYTORIN / EZETIMIBE - SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA 10,00 mg; EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA 20,00 mg; EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA 40,00 mg; EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA 80,00 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5545/04.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-004115-04-0

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición Nº 2972/16.	Prospectos de fs. 134 a 169, 177 a 212, 220 a 255, corresponde desglosar de fs. 134 a 169. Información para el paciente de fs. 170 a

CP



2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

		176, 213 a 219, 256 a 262, corresponde desglosar de fs. 170 a 176.-
--	--	--

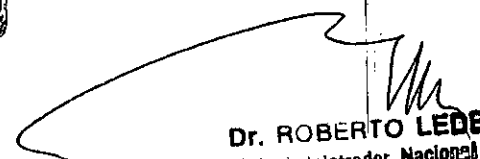
El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 51.685 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de... **14 JUL. 2016**.

Expediente N° 1-0047-0000-005112-16-2

DISPOSICIÓN N° **7 5 8 9**

mb


Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

VYTORIN®

EZETIMIBE / SIMVASTATINA

10/10 - 10/20 - 10/40 - 10/80 mg

Comprimidos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

7589

14 JUL. 2016

FÓRMULA

Cada comprimido de VYTORIN 10/10 mg contiene: **Ezetimibe 10,00 mg; Simvastatina 10,00 mg.** Excipientes: Lactosa monohidrato 58,23 mg; Celulosa Microcristalina 15,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 2,00 mg; Croscarmellosa sódica 3,00 mg; Ácido cítrico monohidrato 0,25 mg; Butilhidroxianisol 0,02 mg; Galato de propilo 0,005 mg; Estearato de magnesio 1,50 mg.

Cada comprimido de VYTORIN 10/20 mg contiene: **Ezetimibe 10,00 mg; Simvastatina 20,00 mg.** Excipientes: Lactosa monohidrato 126,50 mg; Celulosa Microcristalina 30,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 4,00 mg; Croscarmellosa sódica 6,00 mg; Ácido cítrico monohidrato 0,50 mg; Butilhidroxianisol 0,04 mg; Galato de propilo 0,01 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg.

Cada comprimido de VYTORIN 10/40 mg contiene: **Ezetimibe 10,00 mg; Simvastatina 40,00 mg.** Excipientes: Lactosa monohidrato 262,90 mg; Celulosa Microcristalina 60,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 8,00 mg; Croscarmellosa sódica 12,00 mg; Ácido cítrico monohidrato 1,00 mg; Butilhidroxianisol 0,08 mg; Galato de propilo 0,02 mg; Estearato de magnesio 6,00 mg.

Cada comprimido de VYTORIN 10/80 mg contiene: **Ezetimibe 10,00 mg; Simvastatina 80,00 mg.** Excipientes: Lactosa monohidrato 535,80 mg; Celulosa Microcristalina 120,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 16,00 mg; Croscarmellosa sódica 24,00 mg; Ácido cítrico monohidrato 2,00 mg; Butilhidroxianisol 0,16 mg; Galato de propilo 0,04 mg; Estearato de magnesio 12,00 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

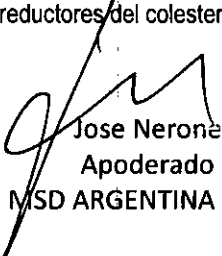
VYTORIN es un producto reductor de los lípidos que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y los fitoesteroles relacionados, como así también la síntesis endógena de colesterol.

Según código ATC se clasifica como: inhibidores de la HMG-CoA Reductasa en combinación con otros agentes modificadores de lípidos – C10BA02.

MECANISMO DE ACCIÓN

VYTORIN

El colesterol plasmático deriva de la absorción intestinal y de la síntesis endógena. VYTORIN contiene ezetimibe y simvastatina, dos compuestos reductores del colesterol con mecanismos de acción complementarios. VYTORIN reduce el colesterol total (C-total) elevado,

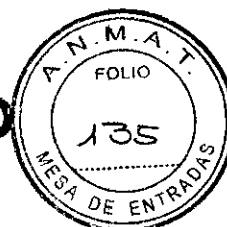

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **C** Confidencial


Alejandro Balonás
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

7 5 89 MSD



colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (C-LDL), Apolipoproteína B (Apo B), Triglicéridos (TG) y colesterol que no es HDL (C-No HDL), y aumenta el colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (C-HDL) a través de una inhibición dual tanto de la absorción del colesterol como de su síntesis.

Ezetimibe

Ezetimibe inhibe la absorción intestinal del colesterol. Es activo por vía oral y posee un mecanismo de acción que difiere del de otras clases de compuestos reductores del colesterol (Por Ej.: estatinas, agentes secuestrantes de ácidos biliares [resinas], fibratos y estanoles vegetales). La molécula blanco del ezetimibe es el transportador de esteroides, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la absorción intestinal de colesterol y fitosteroides.

Ezetimibe se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, promoviendo una disminución en la llegada de colesterol intestinal al hígado; las estatinas disminuyen la síntesis de colesterol en el hígado. La combinación de estos mecanismos diferentes brinda una reducción de colesterol complementaria.

En un ensayo clínico de 2 semanas realizado en 18 pacientes hipercolesterolémicos, ezetimibe inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54%, en comparación con placebo.

Se llevaron a cabo una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimibe en la inhibición la absorción del colesterol. Ezetimibe inhibió la absorción de [¹⁴C] colesterol sin producir efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o vitaminas liposolubles A y D.

Simvastatina

Luego de la ingestión oral, simvastatina, una lactona inactiva, es hidrolizada en el hígado a la forma β -hidroxiácida correspondiente. Este es un metabolito principal y un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza un paso temprano que limita la velocidad de la biosíntesis del colesterol.

Simvastatina ha demostrado reducir las concentraciones normales y elevadas de C-LDL. El LDL se forma a partir de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y es catabolizado en su mayor parte por el receptor de LDL de alta afinidad.

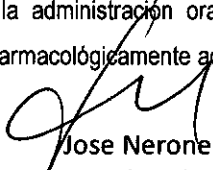
El mecanismo para reducir el LDL de la simvastatina involucra tanto la reducción de las concentraciones de C-VLDL como la inducción del receptor de LDL, promoviendo así una reducción de la producción de LDL y un incremento de su catabolismo. Los niveles de Apo B también disminuyen en el tratamiento con simvastatina. Además, la simvastatina aumenta moderadamente C-HDL y reduce los TG plasmáticos. Como resultado de estos cambios, se reduce la relación C-total / C-HDL y C-LDL/C-HDL.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Ezetimibe

Después de la administración oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se une extensamente a un glucuronido fenólico (ezetimibe-glucuronido) farmacológicamente activo. La concentración plasmática máxima promedio (C_{max}) de ezetimibe-glucuronido se alcanza en el lapso


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

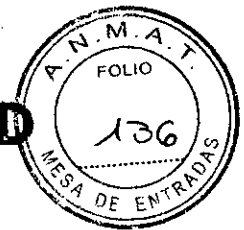

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

7 5 8 9



MSD



de 1 a 2 horas y la de ezetimibe dentro de 4 a 12 horas. La biodisponibilidad absoluta de ezetimibe no puede determinarse dado que el compuesto es virtualmente insoluble en el medio acuoso adecuado para inyección.

La administración concomitante de alimentos (comidas ricas en grasas o no) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral del ezetimibe cuando se administró en comprimidos de 10 mg.

Simvastatina

La disponibilidad del β -hidroxiácido en la circulación sanguínea luego de una dosis oral de simvastatina fue menor al 5% de la dosis, de acuerdo al primer paso hepático. Los principales metabolitos de la simvastatina presentes en plasma humano son el β -hidroxiácido y 4 metabolitos activos adicionales.

En relación con el estado de ayuno, los perfiles plasmáticos de los inhibidores activos y totales no fueron afectados cuando la simvastatina se administró inmediatamente antes de una comida de prueba.

Distribución

Ezetimibe

Ezetimibe y ezetimibe-glucurónido se ligan 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 en un 95%.

La farmacocinética de dosis únicas y múltiples de simvastatina mostró que no se produce acumulación de la droga luego de múltiples dosis. En todos los estudios farmacocinéticos, la concentración plasmática máxima de inhibidores ocurrieron de 1,3 a 2,4 horas luego de la dosis.

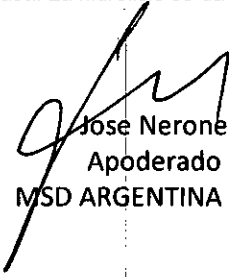
Metabolismo

Ezetimibe

Ezetimibe se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado a través de la conjugación con glucurónido (una reacción fase II) con la subsecuente excreción biliar. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción fase I). Ezetimibe y ezetimibe-glucurónido son los principales compuestos derivados de la droga detectados en el plasma y constituyen aproximadamente un 10 a 20%, y un 80 a 90% del total de la droga en plasma, respectivamente. Tanto ezetimibe como ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma y evidencian una significativa recirculación enterohepática. La vida media de ezetimibe y ezetimibe-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

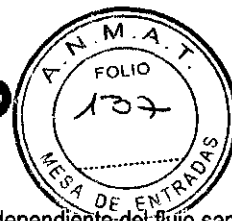
Simvastatina

La simvastatina es una lactona inactiva que es hidrolizada *in vivo* a la forma β -hidroxiácida correspondiente, un potente inhibidor de la HMG-CoA Reductasa. La hidrólisis se da principalmente en el hígado, la velocidad de hidrólisis en el plasma humano es muy baja.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



En el hombre, simvastatina es bien absorbida y sufre un extenso primer paso hepático. La extracción en el hígado es dependiente del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el sitio principal de su acción, con excreción subsecuente de equivalentes de droga en la bilis. Consecuentemente, la disponibilidad de la droga activa en la circulación sistémica es baja.

Luego de una inyección intravenosa del metabolito β -hidroxiácido, su vida media promedió las 1,9 horas.

Eliminación

Ezetímibe

Luego de la administración de ^{14}C -ezetímibe (20 mg) a sujetos humanos, aproximadamente el 93% de la radiactividad total del plasma correspondió al ezetímibe total. Aproximadamente el 78% y el 11% de la radioactividad administrada se recuperaron en heces y orina, respectivamente, tras un período de recolección de 10 días. Después de 48 horas, no se registraron niveles detectables de radiactividad en plasma.

Simvastatina

Luego de una dosis oral de simvastatina radiactiva a hombres, el 13% de la radioactividad fue excretada en la orina y el 60% en heces dentro de las 96 horas. La cantidad recuperada en heces representa a los equivalentes de la droga absorbida excretada en la bilis así como también la droga no absorbida. Luego de una inyección intravenosa del metabolito β -hidroxiácido un promedio de solo el 0,3% de la dosis intravenosa fue excretada en orina como inhibidores.

INDICACIONES

Prevención de la Enfermedad Cardiovascular

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

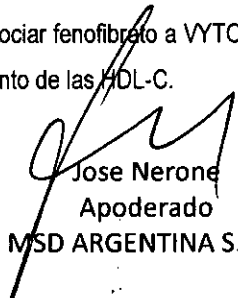
Prevención de Eventos Vasculares Mayores en pacientes con Enfermedad Renal Crónica

VYTORIN está indicado para reducir el riesgo de eventos vasculares mayores (infarto de miocardio no fatal o muerte de causa cardíaca, accidente cerebrovascular, o proceso de revascularización) en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.

Hipercolesterolemia Primaria

VYTORIN está indicado como tratamiento asociado a la dieta para reducir el colesterol total elevado (C-total), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), la apolipoproteína B (Apo B), los triglicéridos (TG), y el colesterol de lipoproteínas de no-alta densidad (no-HDL-C), y para incrementar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en pacientes adultos y adolescentes (10 a 17 años) con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no-familiar) o con hiperlipidemia mixta.

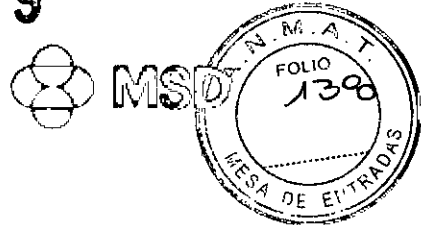
Se puede asociar fenofibrato a VYTORIN en pacientes con hiperlipidemia mixta que requieran una reducción mayor de los TG y de las no-HDL-C, e incremento de las HDL-C.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **C** Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

7 5 8 9

PROYECTO DE PROSPECTO**Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo)**

VYTORIN está indicado para reducir los niveles elevados de colesterol total y LDL-C en pacientes adultos y adolescentes (10 a 17 años) con HFHo. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, aféresis de LDL).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Se debe indicar al paciente una dieta hipolipemiente estándar antes de recibir VYTORIN, la que deberá mantenerse durante el tratamiento con VYTORIN. La dosis debe ser individualizada de acuerdo al nivel de LDL-C basal, la meta de tratamiento recomendada y la respuesta del paciente. VYTORIN debe administrarse en una dosis diaria única por la noche, con o sin los alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o mixta el rango de dosis se encuentra entre 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. La dosis inicial usual recomendada es de 10/20 mg/día. Puede considerarse el inicio del tratamiento con 10/10 mg/día en los pacientes que requieran reducciones menos agresivas del LDL-C. Los pacientes en los que sea necesaria una reducción mayor del LDL-C (mayor del 55%) pueden comenzar el tratamiento con 10/40 mg/día. Al cabo de dos o más semanas de iniciada la administración o efectuada la titulación de VYTORIN, se pueden controlar los niveles de lípidos y ajustar la posología, de ser necesario. La dosis de 10/80 mg de VYTORIN sólo es recomendada en pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no logren el objetivo del tratamiento con dosis menores y cuando los beneficios superen los potenciales riesgos. (Ver PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis)

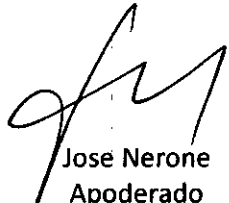
Pacientes con Enfermedad Coronaria

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis inicial fue de 10/40 mg una vez por día por la noche. La dosis 10/80 mg sólo es recomendada cuando se espera que los beneficios superen los potenciales riesgos (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS y Estudios clínicos).

Pacientes con insuficiencia renal / Enfermedad Renal Crónica

En los pacientes con insuficiencia renal leve (TFG ≥ 60 ml/min/1,73 m²) no se requieren ajustar de la posología. En los pacientes con enfermedad renal crónica y TFG < 60 ml/min/1,73 m², la dosis de VYTORIN es 10/20 mg una vez por día por la noche. En estos pacientes, el uso de dosis más altas debe ser cuidadosamente monitoreado (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Características en los pacientes [Poblaciones especiales] y Estudios clínicos).

La dosis máxima es de 10/40 mg/día. Podrán seguir recibiendo dosis de 10/80 mg/día aquellos pacientes que vienen recibiendo dicha dosis por más de 12 meses sin signos de compromiso muscular.


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

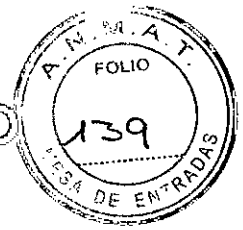

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

7 5 8 9



MSD



Restricción de la dosis de 10/80 mg:

Debido al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, especialmente durante el primer año de tratamiento, la dosis de **VYTORIN** 10/80 mg sólo debe ser utilizada en pacientes que han estado tomando **VYTORIN** 10/80 mg crónicamente (por ejemplo, por 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular.

La dosis de 10/80 mg de **VYTORIN** sólo es recomendada en pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no logren el objetivo del tratamiento con dosis menores y cuando los beneficios superen los potenciales riesgos. (Ver **PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis**)

Co-administración con Fenofibrato

Cuando se administre en forma concomitante con fenofibrato, la dosis recomendada de **VYTORIN** es de 10/10 mg/día ó 10/20 mg/día. (Ver **PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis**).

Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

La dosis de **VYTORIN** recomendada en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 10/40 mg/día ó 10/80 mg/día, por la noche. La dosis de 10/80 mg de **VYTORIN** sólo se recomienda cuando los beneficios superen los potenciales riesgos (Ver **CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis**). En estos pacientes **VYTORIN** debe utilizarse como terapia adyuvante de otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo, aféresis de LDL), o si no se dispone de dichos tratamientos.

En pacientes que toman Lomitapida concomitantemente con **VYTORIN**, la dosis de **VYTORIN** no debe exceder de 10/40 mg/día (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Miopatía / Rabdomiólisis e INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**).

Uso en pacientes de edad avanzada


No es necesario realizar ajustes de la dosis en los pacientes de edad avanzada (Ver Características en los pacientes [Poblaciones especiales])

Uso en pacientes pediátricos (10 a 17 años)

La dosis usual recomendada para iniciar la terapia es de 10/10 mg una vez por día por la noche. El rango terapéutico recomendado es de 10/10 mg a 10/40 mg por día como máximo. Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo al objetivo de terapia recomendado (Ver Estudios Clínicos). Niños menores a 10 años: No se recomienda el tratamiento con **VYTORIN**.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child Pugh de 5 a 6), no se requiere un ajuste de la dosis. El tratamiento con **VYTORIN** no se recomienda en los pacientes con disfunción hepática moderada (puntaje de Child Pugh de 7 a 9) o grave (puntaje de Child Pugh > 9) (ver **PRECAUCIONES, Características en los pacientes [Poblaciones especiales]**).


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



7589

Co-administración con otros medicamentos

VYTORIN debe administrarse dos o más horas antes, o cuatro o más horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares. En pacientes que toman Amiodarona, Verapamilo o Diltiazem concomitantemente con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe superar los 10/20 mg/día. (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Miopatía/Rabdomiólisis e INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS). En pacientes en tratamiento con Amlodipina concomitante con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe exceder los 10/40 mg/día. (Ver PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis e INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de VYTORIN administrado con fibratos, a excepción del fenofibrato. Por lo tanto, la combinación de VYTORIN con otros fibratos que no sea fenofibrato debe ser evitada. (Ver CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Miopatía/Rabdomiólisis e INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes del producto.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia (Ver Uso durante el embarazo / Uso durante la lactancia).
- Cuando se indique la administración conjunta de VYTORIN con fenofibrato, por favor verificar la información de prospecto del fenofibrato.
- Administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (Por Ej.: Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Inhibidores de la proteasa de HIV, Boceprevir, Telaprevir, Eritromicina, Claritromicina, Telitromicina y Nefazodona y drogas conteniendo Cobicistat) (Ver PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis e INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).
- Administración concomitante con Gemfibrozilo, Ciclosporina o Danazol (Ver PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis e INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).


PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Cuando se indique la administración conjunta de VYTORIN con fenofibrato, por favor verificar la información de prospecto del fenofibrato.

Miopatía/Rabdomiólisis

Tal como sucede con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la simvastatina ocasionalmente puede provocar miopatía, la cual se manifiesta por dolor muscular, sensibilidad o debilidad con niveles de creatinquinasa (CK) por encima de 10 veces el límite superior normal (LSN). La miopatía a veces toma la forma de Rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, y raramente se han producido casos fatales. El riesgo de miopatía aumenta en presencia de niveles elevados de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Algunos factores predisponentes para el desarrollo de miopatía, incluyen: edad avanzada (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado y falla 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 (60%) de los


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

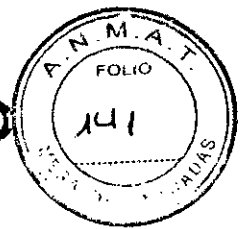
 **C** Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

7 5 8 9

MSD



cuales fueron incluidos en los estudios con un seguimiento medio de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% con 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos ensayos, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos medicamentos que interactúan fueron excluidos.

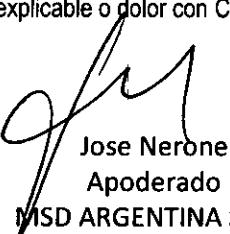
En un ensayo clínico en el que los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio fueron tratados con simvastatina 80 mg/día (seguimiento medio de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 1,0% frente al 0,02% para los pacientes con 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento fue de aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con simvastatina 80 mg en comparación con otras estatinas con similar eficacia para la reducción de C-LDL. Por lo tanto, la dosis de 10/80 mg de VYTORIN sólo debe utilizarse en pacientes que han estado tomando VYTORIN 10/80 mg crónicamente (por ejemplo, por 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular y que tengan un alto riesgo de complicaciones cardiovasculares y no hayan logrado su objetivo de tratamiento con dosis más bajas y cuando los beneficios superen los potenciales riesgos. En pacientes que toman VYTORIN 10/80 mg y requieren un medicamento adicional con interacciones farmacológicas, se debe utilizar una dosis más baja de VYTORIN o un régimen alternativo de ezetimibe-estatina con un menor potencial de interacciones farmacológicas. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES).

Todos los pacientes que inician tratamiento con VYTORIN, o cuya dosis de VYTORIN es aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía y deben informar rápidamente de cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con VYTORIN debe suspenderse inmediatamente si se diagnostica o se sospecha de miopatía. 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, al suspenderse inmediatamente el tratamiento, los síntomas musculares y el incremento de CK se resolvieron (Ver EFECTOS ADVERSOS). Deben considerarse determinaciones periódicas de CK en pacientes que inician tratamiento con VYTORIN o cuya dosis se aumenta. También se recomiendan determinaciones periódicas de CK para pacientes que estén ajustando su dosis a 10/80 mg. Este monitoreo no asegura la prevención de miopatía.

Muchos de los pacientes que han presentado Rabdomiólisis durante el tratamiento con simvastatina tenían complicaciones médicas previas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estrecha. El tratamiento con VYTORIN deberá interrumpirse temporalmente unos pocos días antes de una cirugía mayor programada y cuando se produce cualquier proceso médico o quirúrgico importante.

En el estudio IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con enfermedad coronaria recibieron azarosamente VYTORIN 10/40 mg al día (n = 9067) o simvastatina 40 mg al día (n = 9077). Durante un promedio de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para VYTORIN y el 0,1% para la simvastatina, donde se definió miopatía como debilidad muscular inexplicable o dolor con CK sérica ≥ 10 veces el límite superior normal (LSN) o dos observaciones consecutivas de $CK \geq 5$ y < 10 veces el LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para VYTORIN y 0,2% para la simvastatina, donde se definió la rabdomiólisis como debilidad muscular inexplicable o dolor con CK sérica ≥ 10 veces el LSN con evidencia de lesión renal, $\geq 5 \times$ LSN y $< 10 \times$ LSN en dos ocasiones consecu-


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

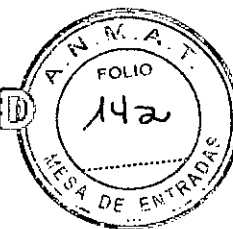

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

7 5 8 9



MSD



tivas con evidencia de lesión renal o CK $\geq 10,000$ UI/l sin evidencia de lesión renal (Ver REACCIONES ADVERSAS).

En un ensayo clínico donde 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron azarosamente tratados diariamente con VYTORIN 10/20 mg (n=4.650) o con placebo (n=4.620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de Miopatía/ Rabdomiólisis fue del 0.2% para VYTORIN y del 0.1% para el placebo. (Ver EFECTOS ADVERSOS).

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

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Debido a que VYTORIN contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/Rabdomiólisis se ve incrementado por el uso concomitante de VYTORIN con las siguientes drogas:


Drogas contraindicadas

- **Inhibidores potentes del CYP3A4:** Está contraindicado el uso concomitante con medicinas que posean un potencial efecto inhibitorio sobre CYP3A4 a dosis terapéuticas (Por Ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de proteasa para HIV, boceprevir, telaprevir, o nefazodona, o drogas conteniendo cobicistat). Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, se debe suspender la terapia con VYTORIN durante el curso del tratamiento. (Ver CONTRAINDICACIONES, INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS y FARMACOCINÉTICA).
- **Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol:** Está contraindicado el uso concomitante de estas drogas con VYTORIN (Ver CONTRAINDICACIONES, INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS, FARMACOCINÉTICA).

Otras drogas

- **Ácido fusídico:** En los pacientes en tratamiento concomitante con ácido fusídico y VYTORIN el riesgo de miopatía/Rabdomiólisis puede tener un incremento (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS, otras interacciones medicamentosas). La co-administración con ácido fusídico no es recomendable. Se puede considerar la suspensión temporaria del tratamiento con VYTORIN, en pacientes donde el uso de ácido fusídico sistémico es considerado esencial. En circunstancias excepcionales, donde tratamientos prolongados con ácido fusídico sistémico es necesario, por ej. en tratamientos de infecciones severas, los pacientes que estén tratados concomitantemente con ácido fusídico y VYTORIN deben ser monitoreados.
- **Amiodarona:** En un estudio clínico, se reportó miopatía en el 6% de los pacientes que recibieron simvastatina 80 mg y amiodarona. La dosis de VYTORIN no debe superar los 10/20 mg diarios en pacientes que reciben concomitantemente medicación con amiodarona. (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS)


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

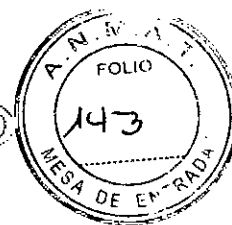

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

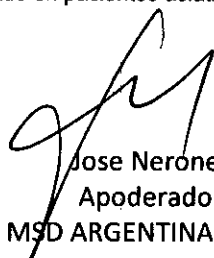
75




MSD



- **Bloqueantes de canales de calcio:**
 - **Verapamilo o Diltiazem:** Los pacientes bajo tratamiento concomitante con diltiazem y simvastatina 80 mg tuvieron un incremento en el riesgo de miopatía. **La dosis de VYTORIN no debe exceder los 10/20 mg diarios en pacientes que reciban concomitantemente medicación con verapamilo o diltiazem (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS)**
 - **Amlodipina:** En un estudio clínico, los pacientes en tratamiento concomitante con amlodipina y simvastatina 80 mg tuvieron un ligero incremento en el riesgo de miopatía (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS). **La dosis de VYTORIN no debe exceder los 10/40 mg diarios en pacientes que reciban concomitantemente medicación con amlodipina.**
- **Lomitapida:** En pacientes con HFHo que reciben medicación concomitante con lomitapida la dosis de VYTORIN no debe superar los 10/40 mg al día (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).
- **Inhibidores moderados de CYP3A4:** Los pacientes tomando medicinas con efecto inhibitorio moderado sobre CYP3A4 concomitantemente a VYTORIN, particularmente a altas dosis de VYTORIN, pueden presentar un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se coadministre VYTORIN junto a un inhibidor moderado de CYP3A4, será necesario un ajuste de la dosis de VYTORIN.
- **Fenofibrato:** En un estudio en el cual se coadministró VYTORIN 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día a 184 pacientes por hasta 12 semanas, no existieron reportes de miopatía. Dosis de VYTORIN por encima de 10/20 mg/día y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe VYTORIN y fenofibrato, ya que fenofibrato puede causar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas de duración, 411 pacientes recibieron simvastatina 20mg/día y fenofibrato 160mg/día, la coadministración fue bien tolerada. Si se sospecha colestasis en un paciente que recibe VYTORIN y fenofibrato, debe indicarse estudios de vesícula biliar y considerarse una terapia hipolipemiente alternativa (Ver EFECTOS ADVERSOS y el Prospecto del fenofibrato).
- **Otros fibratos:** No ha sido estudiada la seguridad y eficacia de VYTORIN administrado con otros fibratos que no sean fenofibrato. **Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de VYTORIN y fibratos, excepto fenofibrato. El uso de gemfibrozil está contraindicado. (Ver CONTRAINDICACIONES)**
- **Niacina (≥ 1 g/día):** Casos de Miopatía/Rabdomiólisis han sido observados con la coadministración de simvastatina con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina. En un ensayo clínico (promedio de seguimiento de 3,9 años) que involucró a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de LDL-C tratados con simvastatina 40 mg/día, con o sin ezetimibe 10 mg, no hubo beneficios adicionales en los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificadores de lípidos (≥ 1 g / día) de niacina. Por lo tanto, los beneficios del uso concomitante de simvastatina con niacina debe medirse cuidadosamente respecto del riesgo potencial de la combinación. Además, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente de 0,24% para los pacientes chinos tratados con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg en comparación con el 1,24% para los pacientes chinos tratados con Niacina de liberación prolongada / Laropirant 2 g/40 mg coadministrado con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg. Mientras que la única población asiática en este ensayo clínico evaluado fue China, ya que la incidencia de miopatía es superior en pacientes chinos que en los pacientes que no son chinos, la co-administración de VYTORIN con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina no es recomendado en pacientes asiáticos. (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **C** Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



- **Anticoagulantes:** Si VYTORIN se administra junto a warfarina o algún otro anticoagulante cumarínico o fibrinólisis, la Razón Internacional Normalizada (RIN) debe ser monitoreado apropiadamente (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Enzimas Hepáticas

En los ensayos controlados de coadministración, en los pacientes que recibían ezetimibe con simvastatina se observaron elevaciones sucesivas de las transaminasas (≥ 3 veces el LSN) (Ver REACCIONES ADVERSAS).

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con enfermedad coronaria recibieron azarosamente VYTORIN 10/40 mg al día ($n = 9067$) o simvastatina 40 mg al día ($n = 9077$). Durante un promedio de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de las elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 veces el Límite Superior Normal) fue 2,5% para VYTORIN y 2,3% para simvastatina (Ver REACCIONES ADVERSAS).

En un estudio clínico en el cual 9.000 pacientes con Enfermedad Renal Crónica fueron randomizados para recibir VYTORIN 10/20 mg/día ($N = 4.650$) o placebo ($N = 4.620$) (con un seguimiento medio de 4,9 años), la incidencia de transaminasas elevadas (≥ 3 veces el Límite Superior Normal) fue de 0,7% para VYTORIN frente a 0,6% para placebo (Ver EFECTOS ADVERSOS).

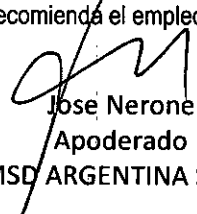
Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con VYTORIN y, de ahí en adelante, cuando resulte clínicamente indicado. Los pacientes que sean titulados hasta 10/80 mg deben someterse a un análisis adicional antes de la titulación, a los 3 meses de haber aumentado la dosis hasta 10/80 mg, y periódicamente con posterioridad (por ejemplo, cada seis meses) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar especial atención a los pacientes que desarrollen niveles elevados de transaminasas séricas. En dichos pacientes se deben repetir de inmediato las mediciones, y luego realizarlas con mayor frecuencia. Si los niveles de transaminasas muestran evidencias de progresión, particularmente si se elevan 3 veces el LSN y persisten, se debe discontinuar el medicamento. La ALAT puede provenir del músculo, por lo tanto un valor de ALAT elevado junto a CK puede indicar miopatía (Ver PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Ha habido raros reportes de postcomercialización de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo la simvastatina. Si durante el tratamiento con VYTORIN llegase a ocurrir lesión hepática grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia, rápidamente interrumpir la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa, no restituya la terapia con VYTORIN.

VYTORIN debe utilizarse con precaución en los pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o cuentan con antecedentes de enfermedad hepática. Las patologías hepáticas activas o las elevaciones de transaminasas persistentes o inexplicadas constituyen contraindicaciones para el uso de VYTORIN.

Insuficiencia hepática

Debido a que no se conocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda el empleo de VYTORIN en estos pacientes (Ver Poblaciones especiales).


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

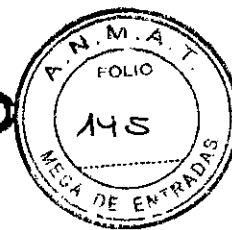
 **C** Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



MSD



7589

USO EN EMBARAZO

La aterosclerosis es un proceso crónico, y comúnmente la discontinuación de las drogas hipolipemiantes durante el embarazo tendría un impacto mínimo sobre el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria.

VYTORIN

VYTORIN está contraindicado durante el embarazo.

Simvastatina

No se ha establecido la seguridad de simvastatina en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados con simvastatina en mujeres durante la gestación. Luego de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en raras ocasiones se recibieron comunicaciones de anomalías congénitas. Sin embargo, en un análisis de aproximadamente 200 embarazos expuestos durante el primer trimestre a simvastatina o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estrechamente relacionado con ella), la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la observada en la población general. Esta cantidad de embarazos resultó estadísticamente suficiente como para excluir un incremento de 2,5 veces o mayor en las anomalías congénitas con respecto a la incidencia previa disponible.

Si bien no existe ninguna evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que recibieron simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado con ella difiere de la observada en la población general. El tratamiento materno con simvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, un precursor de la biosíntesis de colesterol. Por tal motivo, VYTORIN no debe utilizarse en las mujeres embarazadas, en las mujeres que traten de quedar embarazadas o en las que se sospeche un embarazo. El tratamiento con VYTORIN debe suspenderse durante todo el curso del embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada (ver CONTRAINDICACIONES).

Ezetimibe

No se dispone de ningún dato clínico sobre la exposición a ezetimibe durante la gestación.

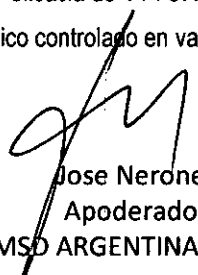
Cuando ezetimibe se administró en combinación con simvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas gestantes. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas.


PERÍODO DE LACTANCIA

Los estudios realizados en ratas demostraron que ezetimibe se excreta en la leche. Se desconoce si los componentes activos de VYTORIN se excretan en la leche materna; por lo tanto, VYTORIN no debe administrarse a las mujeres durante la lactancia.

USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

La seguridad y eficacia de VYTORIN en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia heterocigota familiar han sido evaluadas en un estudio clínico controlado en varones adolescentes y en niñas que hayan tenido su primera menstruación al menos un año antes. Los


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.


C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



pacientes adolescentes tratados con VYTORIN tuvieron un perfil similar de experiencias adversas que el de los pacientes adultos tratados con VYTORIN. **Dosis mayores a 10/40 mg/día no han sido estudiadas en esta población.** En este estudio controlado, no hubo efectos detectables sobre el crecimiento o la maduración sexual en los varones y mujeres adolescentes, o algún efecto sobre la duración del ciclo menstrual en las niñas (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN; EFECTOS SECUNDARIOS). VYTORIN no ha sido estudiado en pacientes menores de 10 años de edad o en niñas que no hayan tenido su menstruación.

USO EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA

Dado que la edad avanzada (≥ 65 años) es un factor predisponente para desarrollar miopatía, VYTORIN debe ser prescripto con precaución en pacientes añosos. En un estudio clínico de pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día, los pacientes mayores a 65 años tuvieron un riesgo incrementado de miopatía comparado con pacientes menores a 65 años.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

VYTORIN

Cuando ezetimibe se coadministró con simvastatina no se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa. VYTORIN resulta bioequivalente a la coadministración de ezetimibe y simvastatina.

Drogas contraindicadas

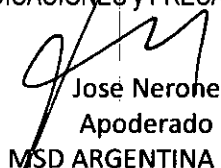
Está contraindicado el uso concomitante con las siguientes drogas:

Inhibidores potentes del CYP3A4

En los estudios preclínicos se ha demostrado que ezetimibe no induce la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimibe y las drogas que se sabe que son metabolizadas a través de los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, y 3A4, o N-acetil-transferasa. Simvastatina es metabolizada por la CYP3A4, pero no tiene actividad inhibitoria sobre dicha enzima; por lo tanto, no cabe esperar que afecte las concentraciones plasmáticas de otras drogas que son metabolizadas por la CYP3A4. Los inhibidores potentes de CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación del simvastatina, componente de VYTORIN: Está contraindicado el uso concomitante con drogas que tengan un potente efecto inhibitorio sobre CYP3A4 (Por Ej.: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de proteasa para HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona, drogas conteniendo cobicistat). (Ver CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis, FARMACOCINÉTICA)

Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol: (Ver CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis)

Gemfibrozil: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozilo aumentó las concentraciones totales de ezetimibe en aproximadamente 1,7 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles. (Ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES Miopatía/Rabdomiólisis)


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes con trasplante renal con aclaramiento de creatinina > 50 ml/min sobre una dosis estable de ciclosporina, una única dosis de 10 mg de ezetimibe aumentó 3,4 veces (rango de 2,3 a 7,9 veces) el AUC promedio de ezetimibe total en comparación con una población control sanas de otro estudio (N=17). En un estudio diferente, un paciente con trasplante renal e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 13,2 ml/min/1.73 m²) que estaba recibiendo múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina, demostró una exposición 12 veces mayor al ezetimibe total en comparación con controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimibe durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7 resultó en un incremento medio del 15% del AUC de ciclosporina en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. (Ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis)

Otras interacciones farmacológicas

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

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato aumentó las concentraciones totales de ezetimibe aproximadamente 1,5 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo. La seguridad y eficacia de ezetimibe coadministrada con fenofibrato han sido evaluadas en un estudio clínico (Ver EFECTOS ADVERSOS).

Otros fibratos: La seguridad y eficacia de VYTORIN administrado con fibratos, excepto fenofibrato, no han sido estudiados. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis promoviendo colelitiasis.

La coadministración de ezetimibe con otros fibratos no ha sido estudiada. En un estudio preclínico en perros, ezetimibe aumentó el colesterol en la vesícula biliar. A pesar de que la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos sea desconocida, no se recomienda la administración conjunta de VYTORIN con fibratos, excepto fenofibrato, hasta que el uso en pacientes sea estudiado.

Ácido fusídico: En los pacientes tratados con ácido fusídico a los que se agrega en forma concomitante VYTORIN, se puede incrementar el riesgo de miopatía/rabdomiólisis. (Ver PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Amiodarona: El riesgo de Miopatía/Rabdomiólisis se incrementa con el uso concomitante de amiodarona y VYTORIN. (Ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó el AUC promedio de ezetimibe total (ezetimibe + glucurónido de ezetimibe) aproximadamente un 55%. La reducción adicional del LDL-C derivada de agregar VYTORIN a la colestiramina, puede verse disminuida por esta interacción.

José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Bloqueadores de los canales de calcio: El riesgo de Miopatía/Rabdomiólisis se incrementa por la administración concomitante de verapamilo, diltiazem o amlodipina. (Ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINSTRACION, PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Lomitapida: El riesgo de Miopatía/Rabdomiólisis puede incrementarse con la administración concomitante de lomitapida. (Ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINSTRACION, PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Inhibidores moderados de CYP3A4: Los pacientes que estén tomando medicinas con efecto inhibitorio moderado sobre CYP3A4 concomitantemente a VYTORIN, particularmente a altas dosis, pueden presentar un riesgo incrementado de miopatía. (Ver PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Inhibidores de la proteína de 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 dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas del ácido de simvastatina y un mayor riesgo de miopatía. (Ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiolisis).

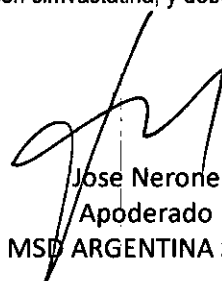
Niacina: en un estudio de 15 adultos sanos, el uso concomitante de VYTORIN (10/20 mg diarios por 7 días) causó un pequeño incremento en el AUC promedio de Niacina (22%) y de ácido nicotínico (19%), administrados como ácido nicotínico, comprimidos de liberación prolongada (1.000 mg por 2 días y 20.00 mg por 5 días luego de un desayuno bajo en grasas). En el mismo estudio, la administración concomitante de ácido nicotínico en comprimidos de liberación prolongada, incrementó levemente el AUC medio de ezetimibe (9%), ezetimibe total (26%) y simvastatina en su forma de ácido (35%).


Se han observado casos de Miopatía/Rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (Ver PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis) (Ver PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

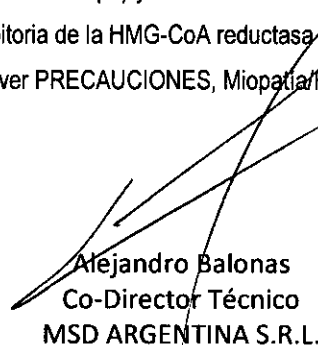
Colchicina: Ha habido informes de miopatía y Rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y VYTORIN en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un monitoreo clínico de los pacientes que tomen esta combinación.

Otras interacciones

El jugo de pomelo contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden incrementar los niveles plasmáticos de las drogas metabolizadas por CYP3A4. El efecto del consumo habitual (un vaso diario de 250 ml) es mínimo (13% de incremento de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma, medida a través de área bajo la curva de concentración-tiempo) y sin relevancia clínica. Sin embargo, el consumo de grandes cantidades, aumenta significativamente los niveles de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con simvastatina, y debe evitarse mientras dure el tratamiento con VYTORIN (ver PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

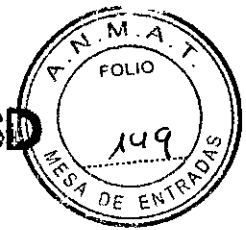
 **C** Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



7 5 8 9



Anticoagulantes

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, simvastatina en dosis de 20-40 mg/día potenció ligeramente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, informado como Relación Internacional Normalizada (RIN), aumentó desde un nivel basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios realizados en voluntarios y en pacientes, respectivamente. En los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe determinarse antes de comenzar con la administración de VYTORIN, y lo suficientemente frecuente durante la etapa temprana del tratamiento para garantizar que no se produzca una alteración significativa del mismo. Una vez que se ha documentado un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina se pueden controlar a los intervalos usualmente recomendados para los pacientes en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de VYTORIN se modifica o se discontinúa la terapia, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no estuvo asociado con sangrado, ni con cambios en el tiempo de protrombina en los pacientes que no recibían anticoagulantes.

La administración concomitante de ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de 12 hombres voluntarios sanos. Hubo reportes en la etapa post-comercialización de incrementos en el Rango Normalizado Internacional en pacientes en quienes se agregó ezetimibe a la warfarina o la fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tratados con otras medicaciones. (Ver PRECAUCIONES).

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

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimibe pero no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad de la droga. Este descenso de la tasa de absorción no se consideró clínicamente significativo.

REACCIONES ADVERSAS

Se evaluó la seguridad de VYTORIN (o la administración concomitante de ezetimibe y simvastatina equivalente a VYTORIN) en aproximadamente 12.000 pacientes en ensayos clínicos. VYTORIN por lo general fue bien tolerado.

Se informaron las siguientes reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) relacionadas con la droga, en los pacientes que recibían VYTORIN (N=2.404) y con una incidencia mayor que placebo (N= 1.340):

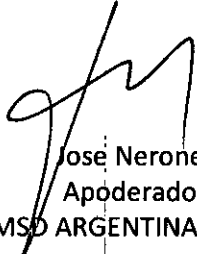
Investigaciones:


Frecuentes: incrementos en ALAT y/o ASAT; CK sérica aumentada.

Infrecuentes: incremento en la bilirrubina sérica, ácido úrico y gamma glutamil transferasa, RIN aumentado, proteinuria presente, pérdida de peso.

Trastornos del Sistema nervioso:

Infrecuentes: mareos, dolor de cabeza.


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **C** Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Trastornos gastrointestinales:

Infrecuentes: dolor y discomfort abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, flatulencia, nauseas, vómitos.

Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo:

Infrecuentes: prurito, rash.

Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos:

Infrecuentes: artralgia, espasmos musculares, debilidad muscular, discomfort muscular, dolor de cuello, dolor en las extremidades.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Infrecuentes: astenia, fatiga, malestar, edema periférico.

Trastornos psiquiátricos:

Infrecuentes: alteraciones del sueño.

Se informaron las siguientes reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) relacionadas con la droga, en los pacientes que recibían VYTORIN (N=9.595) y con una incidencia mayor administrando estatinas solas (N= 8.883):

Investigaciones:

Frecuentes: incrementos en ALAT y/o ASAT.

Infrecuentes: incremento en la bilirrubina sérica, CK sérica, gamma glutamil transferasa.

Trastornos del Sistema nervioso:

Infrecuentes: dolor de cabeza, parestesia.

Trastornos gastrointestinales:

Infrecuentes: distensión abdominal, diarrea, boca seca, dispepsia, flatulencia, reflujo gastroesofágico, vómitos.

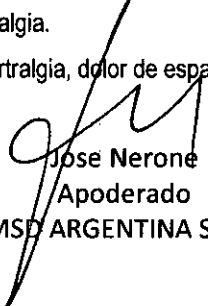
Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo:

Infrecuentes: prurito, rash, urticaria.

Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos:

Frecuentes: mialgia.

Infrecuentes: artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor muscular, dolor en las extremidades.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **C** Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Infrecuentes: astenia, dolor de pecho, fatiga, edema periférico.

Trastornos psiquiátricos:

Infrecuentes: insomnio.

VYTORIN en uso concomitante con Fenofibrato:

En un estudio clínico controlado, el perfil de reacciones adversas reportado del uso concomitante de VYTORIN y fenofibrato fue concordante con lo reportado para VYTORIN y/o fenofibrato por separado.

Pacientes pediátricos (10 a 17 años):

En un estudio llevado a cabo con adolescentes (10 a 17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (N= 248), el perfil de seguridad y tolerabilidad del grupo tratado con VYTORIN fue similar a aquel en pacientes adultos tratados con VYTORIN (Ver POSOLOGÍA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, Uso en pacientes pediátricos (10 a 17 años))

Pacientes con enfermedad coronaria

En el estudio de IMPROVE IT (Ver Estudios Clínicos), con 18.144 pacientes tratados con VYTORIN 10/40 mg (n = 9,067, de los cuales 6% se les aumenta la dosis a VYTORIN 10/80 mg) o simvastatina 40 mg (n = 9077, de los cuales 27% son les aumenta la dosis de simvastatina 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante un período de seguimiento medio de 6,0 años. Las tasas de interrupción debido a reacciones adversas 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 la simvastatina, donde se definió miopatía como debilidad muscular inexplicable o dolor con un CK sérica ≥ 10 veces el LSN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue 0,1% para VYTORIN y 0,2% para la simvastatina, donde se definió la rabdomiólisis como debilidad muscular inexplicable o dolor con un CK sérica ≥ 10 veces el LSN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 X LSN y < 10 X LSN en dos ocasiones consecutivas con evidencia de lesión renal o CK $\geq 10,000$ UI/l sin evidencia de lesión renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 veces LSN) fue 2,5% para VYTORIN y 2,3% para la simvastatina (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). Se informaron efectos adversos relacionados con la vesícula biliar en el 3,1% frente al 3,5% de los pacientes asignados a VYTORIN y simvastatina, respectivamente. La incidencia de hospitalizaciones por colecistectomía fue 1,5% en ambos grupos de tratamiento. Durante el estudio fue diagnosticado cáncer (definida como cualquier nueva malignidad) en el 9,4% frente a 9,5%, respectivamente.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

En el estudio clínico SHARP, con 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 un seguimiento medio de 4,9 años. En este ensayo, sólo se registraron eventos adversos graves y


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

MSD
7 5 8 9



discontinuaciones debidas a eventos adversos. Las tasas de discontinuación debidas 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 del 0,2% en los pacientes tratados con VYTORIN y 0,1% en pacientes tratados con placebo. Elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3 veces LSN) ocurrieron en el 0,7% de los pacientes tratados con VYTORIN frente al 0,6% de los pacientes tratados con placebo. En este ensayo, no hubo aumentos estadísticamente significativos de la incidencia de efectos adversos pre-especificados, incluyendo cáncer (9,4% para VYTORIN, 9,5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de los cálculos biliares o pancreatitis.

Experiencias en el período de Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas durante la experiencia post comercialización con VYTORIN o con alguno de sus componentes individuales o durante ensayos clínicos. Las reacciones adversas reportadas para VYTORIN son concordantes con las previamente observadas con ezetimibe y/o simvastatina.

Investigaciones: pruebas de función hepática alteradas.

Trastornos en la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia, anemia.

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica.

Trastornos respiratorios, mediastínicos y torácicos: tos, enfermedad intersticial pulmonar.

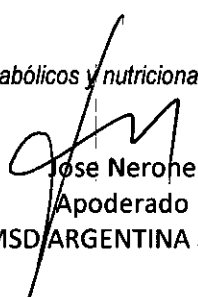
Trastornos gastrointestinales: constipación, pancreatitis, gastritis.

Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo: alopecia, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria, anafilaxis, angioedema, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: calambres musculares, miopatía/rabdomiólisis (Ver PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Ha habido reportes muy raros de miopatía inmune necrotizante (IMNM), una miopatía inmune, asociada al uso de estatina (frecuencia desconocida). IMNM es caracterizada por: debilitamiento muscular proximal y elevada creatina quinasa sérica, que persiste a pesar la discontinuación del tratamiento con estatina; biopsia muscular que muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejoramiento con agentes inmunosupresivos. (Ver PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis)

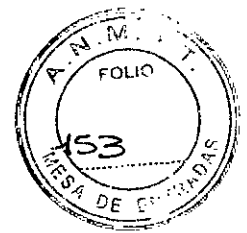
Trastornos metabólicos y nutricionales: disminución del apetito.


Jose Nerohe
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



7 5 8 9

Trastornos vasculares: sofocos, hipertensión.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor

Trastornos hepaticos: hepatitis / ictericia, falla hepática fatal y no fatal, colelitiasis, colecistitis.

Trastornos del sistema reproductor y mamas: disfunción eréctil

Trastornos psiquiátricos: depresión.

En raras oportunidades se informó un síndrome de hipersensibilidad aparente que incluyó algunas de las siguientes características: angioedema, síndrome de tipo lupus; polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la eritrosedimentación, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, ruborización, disnea y malestar.

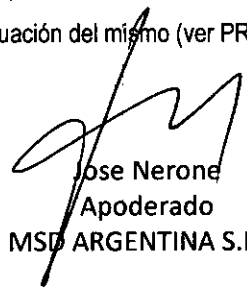
Ha habido raros reportes de postcomercialización de deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida y deterioro de memoria, olvidos, amnesia, confusión) asociados al uso de estatinas. Estas cuestiones cognitivas han sido reportadas para todas las estatinas. Los informes no suelen ser serios, y son reversibles al suspender el tratamiento. Los tiempos de comienzo y resolución de los síntomas son variables, de 1 día a años, y promedio de 3 semanas, respectivamente.

Ezetimibe en uso concomitante con fenofibrato

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con hiperlipidemia mixta, se trataron 625 pacientes en un período de hasta 12 semanas y 576 hasta un año. Este estudio no fue diseñado para comparar eventos infrecuentes entre grupos de tratamiento. El rango de incidencia (95% CI) para los incrementos de importancia clínica (>3 veces el límite superior normal, consecutivo) de la transaminasa sérica fue de 4,5% (1,9; 8,8) y 2,7% (1,2; 5,4) para la administración de fenofibrato solo, y la co-administración de ezetimibe y fenofibrato respectivamente, ajustado según la exposición al tratamiento. Los correspondientes rangos de incidencia de colestectomía fueron de 0,6% (0,0; 3,1) y 1,7% (0,6; 4,0) para fenofibrato solo, y la co-administración de ezetimibe y fenofibrato respectivamente. (Ver PRECAUCIONES). No se observaron elevaciones de la CPK > a 10 veces el límite superior normal en ninguno de los grupos de tratamiento en este estudio.

Valores de laboratorio

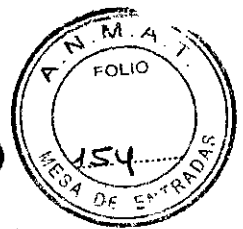
En los ensayos clínicos controlados de co-administración, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST \geq 3 veces LSN, consecutivas) fue del 1,7% en los pacientes tratados con VYTORIN. Estas elevaciones por lo general fueron asintomáticas, no estuvieron asociadas con colestasis, y retornaron a los niveles basales tanto después de la interrupción del tratamiento como con la continuación del mismo (ver PRECAUCIONES).


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



7589

Se observaron elevaciones clínicamente importantes de la creatinquinasa (≥ 10 veces LSN) en 0,2% de los pacientes tratados con VYTORIN.

Se han reportado aumentos en los niveles de HbA1c y de glucemia en ayunas con estatinas, incluyendo simvastatina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

ESTUDIOS CLÍNICOS

En estudios clínicos controlados, VYTORIN redujo significativamente el colesterol total (C-total), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), la apolipoproteína B (Apo B), los triglicéridos (TG) y el colesterol de lipoproteínas de no-alta densidad (no HDL-C), y el aumento de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia.

VYTORIN

Prevención de la Enfermedad Cardiovascular

IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) [Mayor reducción: Estudio internacional sobre la eficacia de Vytorin] fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con control activo de 18.144 pacientes incorporados dentro de los 10 días de una internación hospitalaria por síndrome coronario agudo (SCA), ya sea infarto agudo de miocardio [IM] o angina inestable [AI]. Al momento de la presentación con SCA, los pacientes tenían un LDL-C de ≤ 125 mg/dL (≤ 3.2 mmol/l) si no habían recibido tratamiento hipolipemiente previo o de ≤ 100 mg/dL (≤ 2.6 mmol / L) si lo habían recibido. Todos los pacientes fueron aleatorizados según una relación 1:1, a fin de recibir o bien VYTORIN 10/40 mg (n = 9067) o simvastatina 40 mg (n = 9077) y su seguimiento se realizó durante una mediana de 6,0 años.

La media de edades de los pacientes fue de 63,6 años; 76% eran hombres, el 84% eran caucásicos, y el 27% eran diabéticos. El valor promedio de LDL-C al momento de sufrir el evento que los calificaba para ingresar al estudio fue de 80 mg/dl (2,1 mmol/L) para aquellos habían estado recibiendo tratamiento hipolipemiente (n = 6390) y 101 mg/dl (2,6 mmol/L) para los que no habían recibido tratamiento hipolipemiente previo (n = 11594). Antes de la internación por el evento de síndrome coronario agudo, el 34% de los pacientes se encontraban en tratamiento con estatinas. Al año, el LDL-C promedio para los pacientes que continuaban bajo tratamiento fue de 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 simvastatina en monoterapia. Por lo general, los valores de lípidos se obtuvieron para pacientes que seguían con el tratamiento del estudio.

El objetivo primario consistió en un compuesto de eventos de muerte de causa cardiovascular, eventos coronarios mayores (ECM; definidos como infarto de miocardio no fatal, angina inestable que requiere hospitalización, o cualquier procedimiento de revascularización coronaria que tuviera lugar al menos 30 días después de la asignación del tratamiento aleatorizado) y accidente cerebrovascular no fatal. El estudio demostró


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

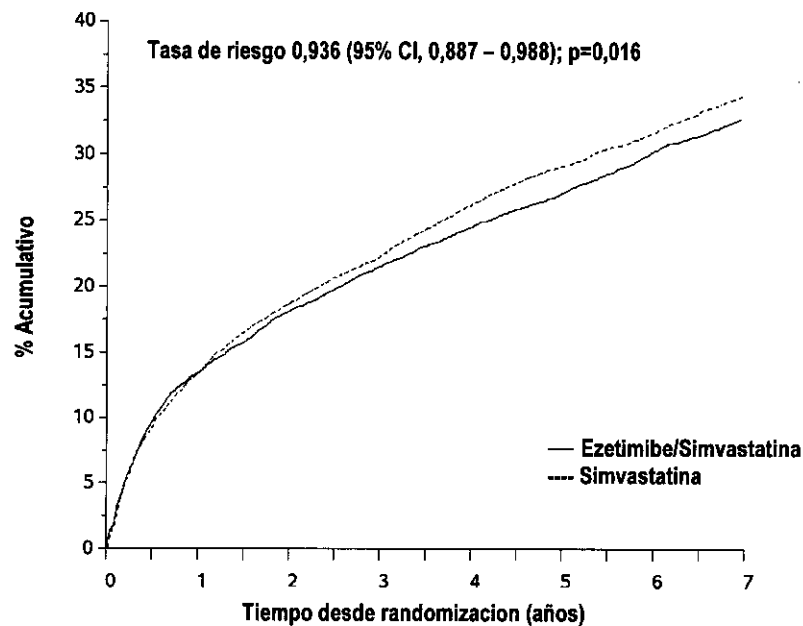

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

que el tratamiento con VYTORIN proporcionó un beneficio creciente para la reducción del objetivo primario compuesto de muerte de causa cardiovascular, ECM, y el accidente cerebrovascular no fatal en comparación con simvastatina sola (reducción del riesgo relativo de 6,4%, $p=0,016$). El objetivo primario se produjo en 2572 de 9.067 pacientes (7 años de tasas de Kaplan-Meier [KM] 32,72%) en el grupo de VYTORIN y 2742 de 9077 pacientes (tasa KM a los 7 años, 34,67%) en el grupo que sólo simvastatina (Ver la Figura 1 y en la Tabla 1.)

El efecto del tratamiento con VYTORIN resultó generalmente congruente con los resultados globales en muchos subgrupos, incluidos sexo, edad, raza, historia clínica de diabetes mellitus, niveles basales de lípidos, tratamiento previo con estatinas, accidente cerebrovascular previo, e hipertensión. (Ver la Figura 2).

Figura 1: Efecto de VYTORIN en el objetivo primario compuesto de muerte de causa cardiovascular, evento coronario mayor, o accidente cerebrovascular no fatal



Sujetos en riesgo	0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimibe/Simvastatina	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatina	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

[Signature]
 José Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial
[Signature]

[Signature]
 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

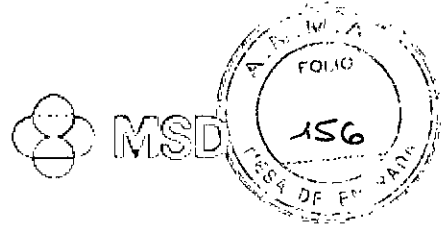
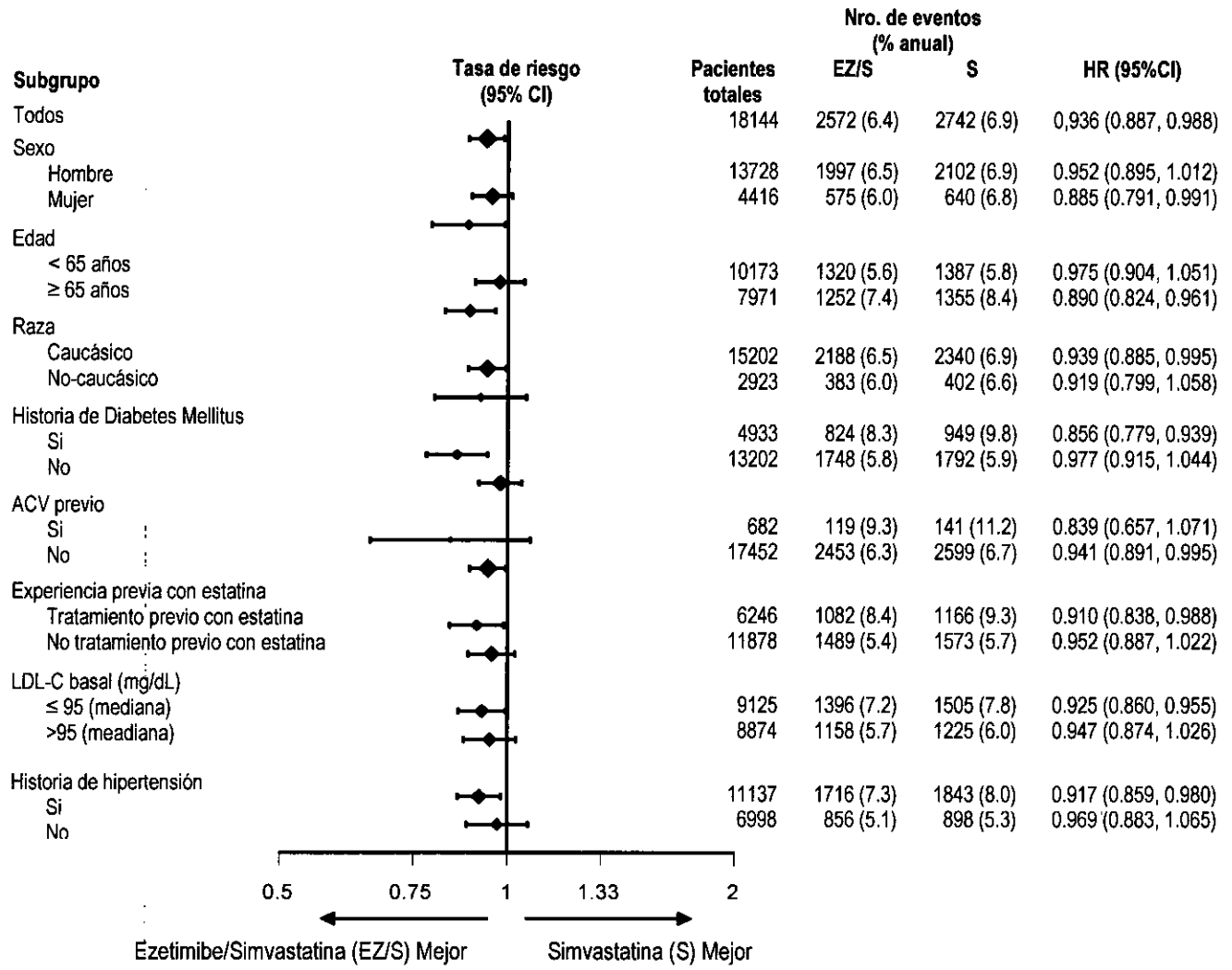


Figura 2: Análisis por subgrupos de objetivo primario compuesto de muerte de causa cardiovascular, evento coronario mayor o accidente cerebrovascular no fatal



Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



7 5 8 9

Tabla 1: Eventos vasculares mayores por grupo de tratamiento en todos los pacientes aleatorizados en IMPROVE-IT

Resultado	VYTORIN 10/40 mg* (N = 9067)		Simvastatina 40 mg† (N = 9077)		Porcentaje (95% CI)	Valor-p
	n	K-M % ‡	N	K-M % ‡		
Objetivo primario compuesto						
(Muerte de causa cardiovascular, Eventos coronarios mayores y accidente cerebrovascular no fatal)						
	2572	32,72%	2742	34,67%	0.936 (0.887, 0.988)	0,016
Objetivo secundario compuesto						
Muerte por CHD, IM no fatal, revascularización coronaria de urgencia después de 30 días	1322	17,52%	1448	18,88%	0.912 (0.847, 0.983)	0,016
ECM, accidente cerebrovascular no fatal, muerte (todas las causas)	3089	38,65%	3246	40,25%	0.948 (0.903, 0.996)	0,035
Muerte de causa cardiovascular, IM no-fatal, angina inestable que requiere hospitalización, revascularización, accidente cerebrovascular no fatal	2716	34,49%	2869	36,20%	0.945 (0.897, 0.996)	0,035
Componentes del objetivo primario compuesto y objetivos de seguridad seleccionados (primeras apariciones del evento especificado en cualquier momento)						
Muerte de causa cardiovascular	537	6,89%	538	6,84%	1.000 (0.887, 1.127)	0,997
Evento coronario mayor:						
IM no-fatal	945	12,77%	148	1,92%	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 luego 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
IM totales (fatales y no-fatales)	977	13,13%	1118	14,82%	0.872 (0.800, 0.950)	0,002
Accidente cerebrovascular total (fatales y no-fatales)	296	4,16%	345	4,77%	0.857 (0.734, 1.001)	0,052
ACV no hemorrágico §	242	3,48%	305	4,23%	0.793 (0.670, 0.939)	0,007
ACV 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

* 6% se les aumenta la dosis a ezetimibe/simvastatina 10/80 mg.

† 27% se les aumenta la dosis a simvastatina 80 mg.

‡ Estimación de Kaplan-Meier a los 7 años.

§ Incluye accidente cerebrovascular isquémico o de tipo indeterminado.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

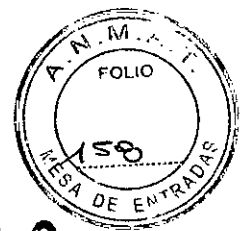


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



7589



Prevención de Eventos Vasculares Mayores en la Enfermedad Renal Crónica

Study of Heart and Renal Protection (SHARP) fue un estudio multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, realizado en 9.438 pacientes con Enfermedad Renal Crónica, un tercio de los cuales estaban en diálisis al inicio del estudio. Durante el primer año, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 4:4:1, respectivamente, a VYTORIN 10/20 mg, placebo ó Simvastatina 20 mg/día. El brazo de simvastatina de 1 año se ha incluido para permitir la comparación de VYTORIN con la simvastatina sola en materia de seguridad y lípidos. En un año, el grupo de simvastatina sólo se volvió a aleatorizar 1:1 con VYTORIN 10/20 mg ó placebo. Un total de 4.650 pacientes fueron asignados a VYTORIN 10/20 mg y 4.620 a placebo, y fueron seguidos durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían una edad media de 62 años, y el 63% eran varones, 72% caucásicos, 23% diabéticos y, para aquellos que no estaban en diálisis, la tasa media de filtración glomerular estimada (TFGe) fue de 26,5 ml/min/1,73 m². No hubo criterios de inclusión de lípidos. El valor promedio de C-LDL al inicio del estudio fue de 108 mg/dl. A partir de la medición de 1 año, el C-LDL se redujo un 26% en relación a placebo con simvastatina 20 mg en monoterapia y un 38% con VYTORIN 10/20 mg. En el punto medio del estudio (2,5 años) la reducción promedio de C-LDL con VYTORIN respecto a placebo fue del 32%. Todas las determinaciones de lípidos incluyeron a pacientes que no tomaban la medicación de estudio.

La comparación principal establecida por el protocolo del estudio SHARP fue el análisis en el grupo de intención a tratar de "eventos vasculares mayores" (EVM definidos como IM no mortal o muerte cardíaca, accidente cerebrovascular, o cualquier procedimiento de revascularización) únicamente en los pacientes aleatorizados inicialmente a VYTORIN (n= 4.193) o a placebo (n= 4.191). Los análisis secundarios incluyeron el mismo compuesto analizado para la cohorte aleatorizada completa (al basal o al año 1 del estudio) a VYTORIN (n= 4.650) o placebo (n= 4.620), como así también los componentes de dicho compuesto.

El objetivo primario compuesto mostró que VYTORIN redujo significativamente el riesgo de eventos vasculares mayores (749 pacientes con eventos en el grupo placebo vs. 639 en el grupo de VYTORIN), con una reducción del riesgo relativo de 16% (p= 0,001) (consulte la Figura 3).

La reducción del riesgo del compuesto de evento vascular mayor fue direccionalmente congruente (es decir, VYTORIN fue numéricamente superior a placebo) con la de la cohorte total de pacientes para los subgrupos clave predefinidos en la línea basal: edad, sexo, dializados vs. no dializados, tasa de filtración glomerular media estimada, diabetes, enfermedad aterosclerótica preexistente, presión arterial, o terciles del nivel de LDL-C basal.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

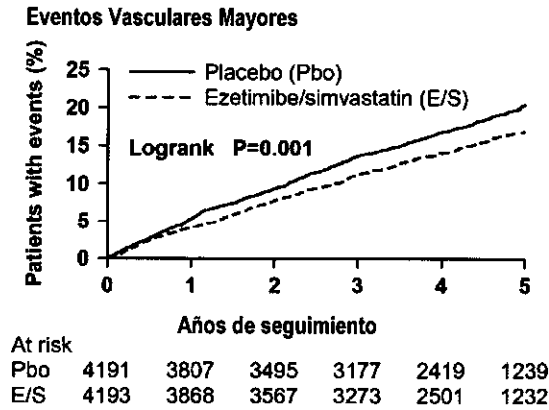

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



MSD
7 5 8 9



Figura 3: Efecto de Ezetimibe combinado con Simvastatina sobre el punto final primario de Riesgo de Eventos Vasculares Mayores.



Los componentes individuales de los Eventos Vasculares Mayores en todos los pacientes aleatorizados se presentan en la Tabla 2 4. VYTORIN redujo significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular y cualquier revascularización, con diferencias numéricas no significativas favoreciendo a VYTORIN frente a infartos de miocardio y muerte coronaria.

Tabla 2: Eventos Vasculares Mayores por grupo de tratamiento en todos los pacientes aleatorizados en SHARP^a

<u>Resultado</u>	VYTORIN 10/20 mg (N=4.650)	Placebo (N=4.620)	Relación de Riesgo (IC = 95%)	Valor p
Eventos Vasculares Mayores	701 (15.1%)	814 (17.6%)	0.85 (0.77-0.94)	0.001
Infarto de Miocardio No Fatal	134 (2.9%)	159 (3.4%)	0.84 (0.66-1.05)	0.12
Muerte coronaria	253 (5.4%)	272 (5.9%)	0.93 (0.78-1.10)	0.38
ACV	171 (3.7%)	210 (4.5%)	0.81 (0.66-0.99)	0.038
ACV No hemorrágico	131 (2.8%)	174 (3.8%)	0.75 (0.60-0.94)	0.011
ACV Hemorrágico	45 (1.0%)	37 (0.8%)	1.21 (0.78-1.86)	0.40
Revascularización	284 (6.1%)	352 (7.6%)	0.79 (0.68-0.93)	0.004
Eventos Ateroscleróticos Mayores ^b	526 (11.3%)	619 (13.4%)	0.83 (0.74-0.94)	0.002

^a Análisis primario del grupo de intención a tratar en SHARP asignados al azar a VYTORIN o placebo, al basal o 1 año de estudio.

^b MAE; definido como la combinación de infarto de miocardio no fatal, muerte coronaria, ACV no hemorrágico, o revascularización.

Jose Nerohe
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Hipercolesterolemia primaria

VYTORIN

Se reportan cinco estudios doble ciego, multicéntricos, realizados con VYTORIN en pacientes con hipercolesterolemia primaria: dos comparaciones fueron con simvastatina, dos comparaciones fueron con atorvastatina, y una comparación fue con rosuvastatina.

En un estudio doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, 887 pacientes con hipercolesterolemia fueron asignados aleatoriamente a uno de los diez grupos de tratamiento: placebo, ezetimibe (10 mg), simvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg, o 80 mg) o ezetimibe administrado junto con simvastatina equivalente a VYTORIN (10/10, 10/20, 10/40, y 10/80). Cuando los pacientes que recibieron VYTORIN fueron comparados con los que recibieron simvastatina a todas las dosis, VYTORIN redujo significativamente el Total-C, LDL-C, Apo B, TG, no HDL-C y la proteína C reactiva. Los efectos de VYTORIN en el HDL-C fueron similares a los observados con simvastatina. Un análisis más detallado mostró que VYTORIN incrementó significativamente el HDL-C en comparación con placebo (Ver Tabla 3).

Tabla 3: Respuesta de VYTORIN en pacientes con Hipercolesterolemia primaria (% de cambio promedio^a desde el valor basal sin tratar^b)

Tratamiento (dosis diaria)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG ^a	No HDL-C
Datos combinados: VYTORIN a todas las dosis ^c	353	-38	-53	-42	+8	-28	-49
Datos combinados: Simvastatina a todas las dosis ^c	349	-26	-38	-29	+8	-15	-34
Ezetimibe 10 mg	92	-14	-20	-15	+7	-13	-19
Placebo	93	+2	+3	+3	+2	-2	+2
VYTORIN por dosis							
10/10	87	-32	-46	-36	+9	-21	-41
10/20	86	-37	-51	-41	+8	-31	-47
10/40	89	-39	-55	-44	+9	-32	-51
10/80	91	-43	-61	-47	+6	-28	-55
Simvastatina por dosis							
10 mg	81	-21	-31	-23	+5	-4	-27
20 mg	90	-24	-35	-25	+6	-14	-31
40 mg	91	-29	-42	-33	+8	-19	-37
80 mg	87	-32	-46	-35	+11	-26	-41

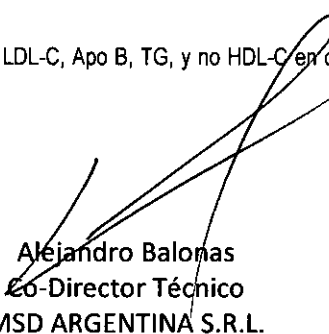
^a Para triglicéridos, % de cambio del promedio desde el valor basal

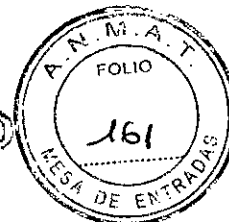
^b Valores basales - ningún fármaco hipolipemiante

^c Las dosis combinados de VYTORIN (10/10 -10/80) muestran que redujo significativamente el Total-C, LDL-C, Apo B, TG, y no HDL-C en comparación con simvastatina, y aumentó significativamente el HDL-C en comparación con placebo.


Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.



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

En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado, de 23 semanas de duración, 710 pacientes con enfermedad coronaria conocida o riesgo equivalente de enfermedad coronaria, según la definición de las guías NCEP ATP III, y LDL-C \geq 130 mg/dl fueron aleatorizados a uno de los cuatro grupos de tratamiento: ezetimibe administrado junto con simvastatina equivalente a VYTORIN (10/10, 10/20 y 10/40), o simvastatina 20 mg. Los pacientes que no alcanzaron un valor de LDL-C $<$ 100 mg/dl recibieron ajustes de dosis de simvastatina a intervalos de 6 semanas hasta una dosis máxima de 80 mg. En la semana 5, las reducciones de LDL-C con VYTORIN 10/10, 10/20, o 10/40 fueron significativamente superiores en comparación con simvastatina 20 mg. Además, en la semana 5, un número significativamente mayor de pacientes tratados con VYTORIN 10/10, 10/20, o 10/40 alcanzaron el objetivo de LDL-C en comparación con los que recibieron simvastatina 20 mg (véase Tabla 4). Los resultados de la semana 5 para la reducción de LDL-C y el porcentaje de alcance del objetivo de LDL-C fueron consistentes con los resultados finales del estudio (semana 23).

Tabla 4: Respuesta de VYTORIN después de 5 semanas en pacientes enfermedad coronaria conocida o riesgo equivalente de enfermedad coronaria y LDL-C \geq 130 mg/dl

	Simvastatina 20 mg	VYTORIN 10/10	VYTORIN 10/20	VYTORIN 10/40
N	253	251	109	97
Porcentaje de cambio de LDL-C	-38	-47	-53	-59
Porcentaje de alcance del objetivo de LDL-C	46	75	83	88

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de 6 semanas de duración, 1.902 pacientes con hipercolesterolemia primaria, que no habían cumplido con el objetivo de National Cholesterol Education Program (NCEP) ATP III para LDL-C, fueron aleatorizados a uno de los ocho grupos de tratamiento: VYTORIN (10/10, 10/20, 10/40, o 10/80) o atorvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg, o 80 mg). Cuando los pacientes que recibieron VYTORIN a todas las dosis fueron comparados con los que recibieron atorvastatina a todas las dosis, VYTORIN redujo el Total-C, LDL-C, Apo B, y no HDL-C, y aumentó el HDL-C más significativamente que la atorvastatina. Los efectos de VYTORIN sobre TG fueron similares a los observados con atorvastatina (Ver Tabla 5).


 José Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

Tabla 5: Respuesta de VYTORIN y atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria (% de cambio promedio^a desde el valor basal sin tratar^b)

Tratamiento (dosis diaria)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG ^a	No HDL-C
Datos combinados: VYTORIN a todas las dosis	951	-38 ^c	-53 ^c	-43 ^c	+8 ^c	-27	-49 ^c
Datos combinados: Atorvastatina a todas las dosis	951	-34	-45	-38	+4	-26	-42
VYTORIN por dosis							
10/10	238	-34 ^d	-47 ^d	-37 ^d	+8	-26	-43 ^d
10/20	238	-37 ^d	-51 ^d	-40 ^d	+7	-25	-46 ^d
10/40	238	-41 ^d	-57 ^d	-46 ^d	+9 ^d	-27	-52 ^d
10/80	237	-43 ^d	-59 ^d	-48 ^d	+8 ^d	-31	-54 ^d
Atorvastatina por dosis							
10 mg	238	-27	-36	-31	+7	-21	-34
20 mg	237	-32	-44	-37	+5	-25	-41
40 mg	237	-36	-48	-40	+4	-24	-45
80 mg	239	-40	-53	-44	+1	-32	-50


^a Para triglicéridos, % de cambio del promedio desde el valor basal


^b Valores basales - ningún fármaco hipolipemiante

^c p <0,05 para la diferencia con atorvastatina

^d p <0,05 para la diferencia con atorvastatina en dosis iguales a simvastatina (mg)

En un estudio de titulación forzada, multicéntrico, doble ciego, de 24 semanas de duración, 788 pacientes con hipercolesterolemia primaria, que no habían cumplido con su objetivo de NCEP ATP III para LDL-C, fueron aleatorizados para recibir ezetimibe administrado junto con simvastatina equivalente a VYTORIN (10/10 y 10/20) o atorvastatina 10 mg. Para todos los tres grupos de tratamiento, la dosis de la estatina se ajustó a intervalos de 6 semanas a 80 mg. En cada comparación pre-especificada de dosis, VYTORIN redujo el LDL-C en mayor grado que atorvastatina (Ver Tabla 6).


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

Tabla 6: Respuesta de VYTORIN y atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria (% de cambio promedio^a desde el valor basal sin tratar^b)

Tratamiento	N	Total-C	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG ^a	No HDL-C
Semana 6							
Atorvastatina 10 mg ^c	262	-28	-37	-32	+5	-23	-35
VYTORIN 10/10 ^d	263	-34 ^f	-46 ^f	-38 ^f	+8 ^f	-26	-43 ^f
VYTORIN 10/20 ^e	263	-36 ^f	-50 ^f	-41 ^f	+10 ^f	-25	-46 ^f
Semana 12							
Atorvastatina 20 mg	246	-33	-44	-38	+7	-28	-42
VYTORIN 10/20	250	-37 ^f	-50 ^f	-41 ^f	+9	-28	-46 ^f
VYTORIN 10/40	252	-39 ^f	-54 ^f	-45 ^f	+12 ^f	-31	-50 ^f
Semana 18							
Atorvastatina 40 mg	237	-37	-49	-42	+8	-31	-47
VYTORIN 10/40 ^e	482	-40 ^f	-56 ^f	-45 ^f	+11 ^f	-32	-52 ^f
Semana 24							
Atorvastatina 80 mg	228	-40	-53	-45	+6	-35	-50
VYTORIN 10/80 ^g	459	-43 ^f	-59 ^f	-49 ^f	+12 ^f	-35	-55 ^f

^a Para triglicéridos, % de cambio del promedio desde el valor basal

^b Valores basales - ningún fármaco hipolipemiente

^c Atorvastatina: dosis inicial de 10 mg ajustada a 20 mg, 40 mg y 80 mg a las semanas 6, 12, 18 y 24

^d VYTORIN: dosis inicial 10/10 ajustada a 10/20, 10/40, y 10/80 a las semanas 6, 12, 18 y 24

^e VYTORIN: dosis inicial 10/20 ajustada a 10/40, 10/40, y 10/80 a las semanas 6, 12, 18 y 24

^f p ≤ 0.05 para la diferencia con atorvastatina en la semana especificada

^g Los datos combinados para las dosis habituales de VYTORIN a las semanas 18 y 24.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de 6 semanas de duración, 2.959 pacientes con hipercolesterolemia primaria, que no habían cumplido con su objetivo de NCEP ATP III para LDL-C, fueron asignados aleatoriamente a uno de los seis grupos de tratamiento: VYTORIN (10/20, 10/40, o 10/80) o rosuvastatina (10 mg, 20 mg, o 40 mg). Cuando los pacientes que recibieron VYTORIN a todas las dosis fueron comparados con los que recibieron rosuvastatina a todas las dosis, VYTORIN redujo el Total-C, LDL-C, Apo B, TG, y no HDL-C más significativamente más que la rosuvastatina. Los efectos de la VYTORIN sobre HDL-C fueron similares a los observados con rosuvastatina (Ver Tabla 7).


José Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

Tabla 7: Respuesta de VYTORIN y rosuvastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria (% de cambio promedio^a desde el valor basal sin tratar^b)

Tratamiento (dosis diaria)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG ^a	No HDL-C
Datos combinados (VYTORIN a todas las dosis)	1478	-40 ^c	-56 ^c	-45 ^c	+8	-26 ^c	-51 ^c
Datos combinados (Rosuvastatina a todas las dosis)	1481	-37	-52	-42	+8	-25	-47
VYTORIN a todas las dosis							
10/20	492	-37 ^d	-52 ^d	-42 ^d	+7	-23 ^d	-47 ^d
10/40	493	-39 ^e	-55 ^e	-44 ^e	+8	-27	-50 ^e
10/80	493	-44 ^f	-61 ^f	-50 ^f	+8	-30 ^f	-56 ^f
Rosuvastatina a todas las dosis							
10 mg	492	-32	-46	-37	+7	-20	-42
20 mg	495	-37	-52	-43	+8	-26	-48
40 mg	494	-41	-57	-47	+8	-28	-52

^a Para triglicéridos, % de cambio del promedio desde el valor basal

^b Valores basales - ningún fármaco hipolipemiente

^c p <0,05 para la diferencia con rosuvastatina

^d p <0,05 vs. rosuvastatina 10 mg

^e p <0,05 vs. rosuvastatina 20 mg

^f p <0,05 vs. rosuvastatina 40 mg

En un ensayo doble ciego, controlado con placebo y de 8 semanas de duración, 240 pacientes con hipercolesterolemia, que ya estaban recibiendo tratamiento con simvastatina en monoterapia y no habían alcanzado el objetivo de Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP) para LDL-C (2,6 a 4,1 mmol/l [100 a 160 mg/dl], dependiendo de las características basales) se aleatorizaron para recibir ezetimibe 10 mg o placebo añadido al tratamiento de simvastatina que ya estaban recibiendo. Entre los pacientes tratados con simvastatina que no alcanzaron los objetivos marcados por la NCEP para LDL-C en la determinación basal (~80%), un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo de ezetimibe administrado junto con simvastatina alcanzaron su objetivo para LDL-C al final del estudio en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo administrado junto con simvastatina, 76% y 21.5%, respectivamente. Las reducciones del LDL-C correspondientes para ezetimibe o placebo administrados junto con simvastatina también fueron significativamente diferentes (27% o 3%, respectivamente). Además, ezetimibe administrado con simvastatina disminuyó significativamente el Total-C, Apo B y TG en comparación con placebo administrado con simvastatina.

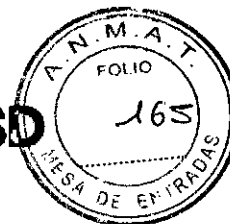

 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

7 5 8 9  MSD



En un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, de 24 semanas de duración, 214 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con tiazolidindionas (rosiglitazona o pioglitazona) durante un mínimo de 3 meses y con simvastatina 20 mg durante un mínimo de 6 semanas con LDL-C promedio de 93 mg/dl, se aleatorizaron a recibir simvastatina 40 mg o los principios activos equivalentes a VYTORIN 10/20 mg administrados conjuntamente.

VYTORIN 10/20 mg fue significativamente más efectivo que duplicar la dosis de simvastatina a 40 mg para reducir las cifras 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) más allá de las reducciones observadas con simvastatina 20 mg. Los resultados para HDL-C y TG no fueron significativamente diferentes para los dos grupos de tratamiento. El tipo de tratamiento con tiazolidindiona no afectó los resultados.

Coadministración con fenofibrato

En un estudio multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego en pacientes con hiperlipidemia mixta, 611 pacientes fueron tratados durante 12 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, VYTORIN 10/20 mg solo, fenofibrato 160 mg solo, o VYTORIN 10/20 mg y fenofibrato 160 mg.

VYTORIN co-administrado con fenofibrato redujo significativamente el Total-C, LDL-C, Apo B, no HDL-C y TG en comparación con fenofibrato administrado en monoterapia y redujo significativamente Apo B, no HDL-C y TG e incrementó HDL-C comparado con VYTORIN administrado en monoterapia (Ver Tabla 8).


Tabla 8: Respuesta de VYTORIN y fenofibrato iniciados concomitantemente en pacientes con hiperlipidemia mixta (% de cambio promedio ^a desde el valor basal sin tratar ^b a las 12 semanas)

Tratamiento (Dosis diaria)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG ^a	No HDL-C
Placebo	60	-1	-4	0	+1	-3	-2
VYTORIN 10/20	184	-35	-47	-39	+9	-29	-45
Fenofibrato 160 mg	184	-15	-16	-20	+18	-41	-21
VYTORIN 10/20 + Fenofibrato 160 mg	183	-39	-46	-45	+19	-50	-51

^a Para HDL-C, % de cambio del promedio del el valor basal

^b Valores basales - ningún fármaco hipolipemiente

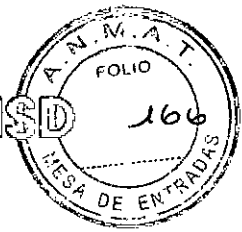

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

7 5 8 9  MSD



Estudios clínicos en pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad)

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado, 142 chicos y 106 chicas postmenárquicas, de entre 10 y 17 años de edad (edad promedio 14,2 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) fueron aleatorizados para recibir ezetimibe administrado junto con simvastatina equivalente a VYTORIN o simvastatina en monoterapia. La inclusión en el estudio requirió 1) un nivel de LDL-C basal entre 160 y 400 mg/dl y 2) un historial médico y una presentación clínica consistente con HFHe. Los pacientes recibieron VYTORIN (10/10 mg, 10/20 mg o 10/40 mg) o simvastatina (10 mg, 20 mg o 40 mg) en monoterapia durante 6 semanas, VYTORIN 10/40 o simvastatina 40 mg en monoterapia durante las siguientes 27 semanas y, más tarde, VYTORIN 10/10, 10/20, o 10/40 administrado de forma abierta durante 20 semanas.

A la semana 6, VYTORIN (a todas las dosis) redujo significativamente el Total-C, LDL-C, Apo B y no-HDL en comparación con la administración de simvastatina en monoterapia (a todas las dosis). Para los dos grupos de tratamiento, los resultados fueron similares para TG y HDL-C (Ver Tabla 9). A la semana 33, VYTORIN redujo significativamente el Total-C, LDL-C, Apo B, TG y no-HDL en comparación con la administración de simvastatina en monoterapia. Para los dos grupos de tratamiento, los incrementos en HDL-C fueron similares. Adicionalmente, a la semana 33, significativamente más pacientes que tomaron VYTORIN 10/40 (63%) alcanzaron el objetivo ideal del NECP AAP para el LDL-C (< 110 mg/dl) en comparación con los que tomaron simvastatina 40 mg (27%). A la semana 53, los % de cambio promedio desde el valor basal para todas las dosis de VYTORIN fueron: -39% (Total-C); -49% (LDL-C); -23% (Apo B); +3% (HDL-C); -17% (TG); y -46% (no HDL-C).


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

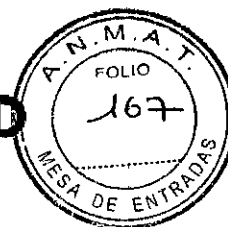


Tabla 9: Respuesta de VYTORIN en pacientes adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (% de cambio promedio^a desde el valor basal sin tratar^b)

Tratamiento (dosis diaria)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG ^a	No HDL-C
Semana 6							
Datos combinados: VYTORIN a todas las dosis	126	-38	-49	-39	+7	-17	-47
Simvastatina a todas las dosis	120	-26	-34	-27	+6	-12	-33
VYTORIN por dosis							
10/10	43	-37	-47	-37	+4	-18	-44
10/20	40	-37	-50	-39	+10	-17	-47
10/40	43	-40	-52	-41	+6	-13	-49
Simvastatina por dosis							
10 mg	39	-23	-30	-23	+3	-4	-28
20 mg	39	-26	-34	-27	+10	-12	-33
40 mg	42	-30	-39	-29	+7	-20	-37
Semana 33							
VYTORIN 10/40	126	-42	-54	-43	+5	-20	-51
Simvastatina 40 mg	120	-29	-38	-28	+4	-13	-36


^a Para triglicéridos, % de cambio del promedio desde el valor basal

^b Valores basales - ningún fármaco hipolipemiante

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de dosis por encima de 10/40 mg al día en niños. No se ha estudiado la eficacia a largo plazo de la terapia con VYTORIN en la niñez para reducir la morbilidad y mortalidad en la edad adulta.

Ezetimibe

En dos estudios multicéntrico, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración en 1719 pacientes con hipercolesterolemia primaria, ezetimibe redujo significativamente el Total-C (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%), y TG (8%) y aumentó el HDL-C (3%) en comparación con el placebo. La reducción de LDL-C fue consistente con la edad, el sexo, la raza, y el nivel basal de LDL-C. Además, ezetimibe no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de las vitaminas liposolubles A, D, y E, no modificó el tiempo de protrombina, y no afectó la producción suprarrenal de hormonas esteroideas.


 José Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.




 Alejandro Balonias
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

Simvastatina

VYTORIN contiene simvastatina. En dos ensayos clínicos grandes controlados con placebo, el Scandinavian Simvastatin Survival Study (N=4.444 pacientes) y el Heart Protection Study (N=20.536 pacientes), los efectos del tratamiento con simvastatina se evaluaron en pacientes con alto riesgo de eventos coronarios debido a la presencia de cardiopatía coronaria, diabetes, vasculopatía periférica, antecedentes de accidente cerebrovascular u otras enfermedades cerebrovasculares. Se demostró que simvastatina reduce el riesgo de mortalidad total reduciendo las muertes por enfermedad coronaria; el riesgo de infarto de miocardio no fatal y de accidente cerebrovascular; y la necesidad de procedimientos de revascularización coronaria y no coronaria.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)

Un estudio aleatorizado, doble ciego y de 12 semanas de duración incluyó pacientes con diagnóstico clínico y/o genotípico de HFHo. Los datos se analizaron de un sub-grupo de pacientes (n=14) que recibieron simvastatina 40 mg desde el valor basal. El aumento de la dosis de simvastatina 40 a 80 mg (n=5) produjo una reducción del LDL-C del 13% respecto al valor basal de simvastatina 40 mg. Ezetimibe administrado junto con simvastatina equivalente a VYTORIN (10/40 y 10/80 combinado, n=9), produjo una reducción del LDL-C de 23% respecto al valor basal de simvastatina 40 mg. En esos pacientes en los que se administró Ezetimibe junto con simvastatina equivalente a VYTORIN (10/80, n = 5), se produjo una reducción de LDL-C de 29% respecto al valor basal de simvastatina 40 mg.

SOBREDOSIFICACIÓN

VYTORIN

No se puede recomendar un tratamiento específico para la sobredosis con VYTORIN. En caso de sobredosis deben emplearse medidas sintomáticas y de sostén. En los estudios de toxicidad oral aguda en ratones y ratas la coadministración de ezetimibe (1.000 mg/kg) y simvastatina (1.000 mg/kg) fue bien tolerada. No se observaron signos clínicos de toxicidad en estos animales. La dosis letal 50 (DL₅₀) oral estimada para ambas especies fue ezetimibe ≥ 1.000 mg/kg / simvastatina ≥ 1.000 mg/kg.

Ezetimibe

En los estudios clínicos, la administración de ezetimibe 50 mg/día a 15 sujetos sanos durante un máximo de 14 días, de 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un máximo de 56 días y de 40 mg/día a 27 pacientes con sitosterolemia homocigótica por 26 semanas, por lo general fue bien tolerada.

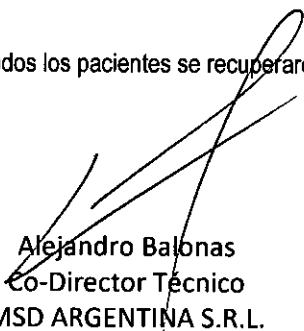
Se informaron unos pocos casos de sobredosis; la mayoría no estuvo asociada con reacciones adversas. Las experiencias adversas informadas no fueron graves.

Simvastatina

Se comunicaron unos pocos casos de sobredosificación; la dosis máxima recibida fue 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

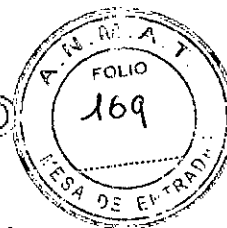

José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

7 5 8 9



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 – 0800-444-8694

Hospital a. posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

VYTORIN 10/10, 10/20, 10/40 y 10/80 mg se presenta en envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50 y 60 comprimidos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener el envase cerrado y protegido de la luz, a temperatura por debajo de los 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.685

Fabricado por: **MSD International GmbH (Singapore Branch)**, 21 Tuas South Avenue 6, Singapur 637766 – SINGAPUR.

FABRICADO EN SINGAPUR.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina Wiede, Farmacéutica.

Fecha última revisión ANMAT:.....

WPC-MK0653A-T-102015


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VYTORIN®

EZETIMIBE / SIMVASTATINA

10/10 - 10/20 - 10/40 - 10/80 mg

Comprimidos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Por favor lea este prospecto minuciosamente antes de empezar a tomar su medicamento, aunque haya repetido la receta. Puede haber cambiado alguna información respecto al prospecto previo. Ud. debe leer asimismo cualquier información suministrada con los otros medicamentos que esté tomando en la actualidad.

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo para Ud. Nunca se lo dé a otra persona.

¿Qué es VYTORIN?

VYTORIN (ezetimibe/ simvastatina) es un comprimido que se encuentra disponible en cuatro concentraciones:


- VYTORIN 10/ 10 (ezetimibe 10 mg/ simvastatina 10 mg)
- VYTORIN 10/ 20 (ezetimibe 10 mg/ simvastatina 20 mg)
- VYTORIN 10/ 40 (ezetimibe 10 mg/ simvastatina 40 mg)
- VYTORIN 10/ 80 (ezetimibe 10 mg/ simvastatina 80 mg)

Además, VYTORIN contiene los siguientes ingredientes inactivos: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, croscarmelosa sódica, ácido cítrico monohidrato, butilhidroxianisol, galato de propilo, estearato de magnesio, c.s.

VYTORIN es un medicamento que se emplea para reducir los niveles en sangre de colesterol total, colesterol LDL (malo), y sustancias grasas denominadas triglicéridos. Además, VYTORIN eleva los niveles de colesterol HDL (bueno). VYTORIN es para adultos y adolescentes (de 10 a 17 años) que no pueden controlar sus niveles de colesterol sólo con la dieta. Mientras tome este medicamento debe seguir una dieta reductora del colesterol.

Si usted tiene enfermedad del corazón, VYTORIN reduce el riesgo de infarto, accidente cerebrovascular, cirugía para aumentar el flujo sanguíneo al corazón, o la hospitalización por dolor en el pecho.

VYTORIN también es para los pacientes que tengan una afección por la cual los riñones no funcionen adecuadamente. Para estos pacientes, VYTORIN reduce el riesgo de infartos, accidentes cerebrovasculares y cirugía para aumentar el flujo sanguíneo al corazón.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Además de la dieta, los adultos pueden tomar VYTORIN solo o con fenofibratos, otro medicamento reductor del colesterol.

¿Cómo actúa VYTORIN?

VYTORIN actúa reduciendo su colesterol de dos formas. Reduce el colesterol absorbido en su tracto digestivo, como así también el colesterol que su organismo genera por sí mismo. VYTORIN no le ayuda a bajar de peso.

VYTORIN se suma al efecto reductor del colesterol del fenofibrato.

¿Por qué mi médico me recetó VYTORIN?

Su médico le recetó VYTORIN para reducir la cantidad de colesterol y triglicéridos en su sangre. El colesterol es una de las diferentes sustancias grasas que se hallan en el torrente sanguíneo. Su colesterol total está formado, principalmente, por colesterol LDL y HDL.

El colesterol LDL a menudo se denomina colesterol "malo" porque se puede acumular en las paredes de sus arterias y formar placa. Finalmente dicha acumulación de placa puede conducir a un estrechamiento de las arterias. Tal estrechamiento puede hacer más lento o bloquear el flujo sanguíneo hacia órganos vitales como el corazón y el cerebro. Tal bloqueo del flujo sanguíneo puede generar un infarto o un accidente cerebrovascular.

El colesterol HDL a menudo se denomina colesterol "bueno" porque ayuda a evitar que el colesterol malo se acumule en las arterias y porque protege contra las enfermedades cardíacas.

Los triglicéridos son otra forma de grasa que se encuentra en la sangre, y que puede aumentar su riesgo para contraer enfermedades cardíacas.

¿Cómo se puede tratar el colesterol alto?

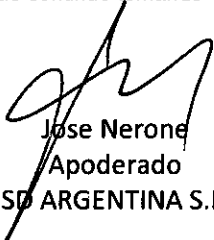
El colesterol alto puede ser tratado de dos maneras principales:

Cambios en el estilo de vida - lo cual incluye una dieta reductora del colesterol, mayor actividad física, y manejo del peso.

Medicación - Los medicamentos reductores del colesterol se utilizan junto con cambios en el estilo de vida para ayudar a disminuir el colesterol. Su médico le recetó VYTORIN para ayudarlo a reducir el colesterol.

¿Qué es lo que debo saber antes de tomar VYTORIN y durante el tratamiento?

Es importante que continúe tomando VYTORIN diariamente tal como se lo recetó su médico.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

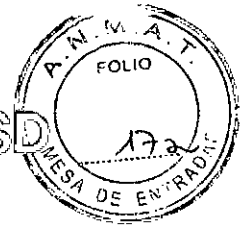

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

7 5 8 9



MSD



Aunque Ud. tome una medicación para tratar el colesterol alto, es importante que se haga medir el colesterol en forma regular. Ud. debe saber también sus niveles y metas para el colesterol.

Uso en personas de edad avanzada

No existen precauciones especiales.

Uso en niños

VYTORIN no se recomienda en niños de menos de 10 años.

¿Quién no debe tomar VYTORIN?

Los pacientes que:

- son hipersensibles (alérgicos) a ezetimibe, simvastatina, o cualquiera de los demás ingredientes de los comprimidos de VYTORIN
- tienen una enfermedad hepática activa
- están embarazadas o amamantan
- toman cualquiera de los medicamentos siguientes:
 - ciertos medicamentos antimicóticos (como ser itraconazol, ketoconazol, posaconazol, o voriconazol)
 - inhibidores de la proteasa del HIV (como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir)
 - ciertos inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (como boceprevir o telaprevir)
 - ciertos antibióticos (como eritromicina, claritromicina, o telitromicina)
 - el antidepresivo nefazodona
 - medicamentos conteniendo cobicistat
 - gemfibrozilo (un medicamento a base de ácido fibrico para reducir el colesterol)
 - ciclosporina
 - danazol

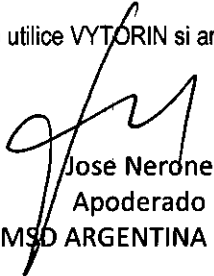
Consulte a su médico si Ud. no está seguro si su medicamento se encuentra enumerado en esta lista.

¿Qué debo decirle a mi médico (o farmacéutico) antes de tomar VYTORIN (o mientras lo uso)?

Informe a su médico sobre:

Embarazo: No utilice VYTORIN si está embarazada, trata de quedar embarazada, o sospecha que está embarazada. Si mientras toma VYTORIN Ud. queda embarazada, deje de tomar el medicamento y póngase en contacto de inmediato con su médico.

Lactancia: No utilice VYTORIN si amamanta.

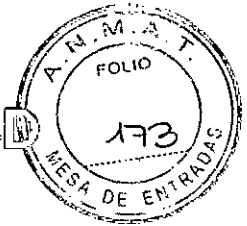

José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

7 5 8 9



Otros medicamentos: Infórmele de cualquier otro medicamento que tome o planea tomar. Incluya los que toma sin receta.

Problemas médicos o alergias: Infórmele sobre cualquier problema médico (inclusive una enfermedad hepática o problemas hepáticos) o alergia que tenga o haya tenido antes.

Informe a su médico si toma cantidades sustanciales de alcohol o tiene antecedentes de una enfermedad hepática en el pasado.

Informe a su médico si es de origen chino.

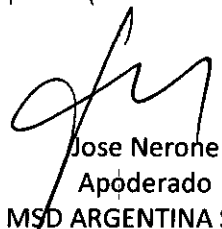
Tome contacto con su médico con prontitud si sufre dolor, sensibilidad o debilidad muscular sin explicación. Es porque, en raras ocasiones, los problemas musculares pueden ser serios e incluir colapso muscular, cuyo resultado es daño renal que puede conducir a la muerte.

- El riesgo de colapso muscular es mayor a las dosis más altas de VYTORIN, particularmente a la dosis de 10/80 mg.
- El riesgo de colapso muscular también es mayor para pacientes afeosos (65 años y mayores), pacientes femeninas, pacientes con problemas renales y pacientes con problemas tiroideos.

¿Puedo tomar VYTORIN con otros medicamentos o sustancias?

Dado que tomar VYTORIN con cualquiera de los fármacos o sustancias siguientes puede aumentar el riesgo de problemas musculares (consulte "¿Cuáles efectos no deseados puede tener VYTORIN?"), resulta particularmente importante que informe a su médico si toma:

- agentes antimicóticos (como itraconazol, posaconazol, ketoconazol, o voriconazol)
- inhibidores de la proteasa del HIV (como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir)
- boceprevir o telaprevir (medicamentos utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C)
- antibióticos como eritromicina, claritromicina, telitromicina y ácido fusídico.
- el antidepresivo nefazodona
- medicamentos conteniendo cobicistat
- ciclosporina
- danazol
- derivados del ácido fibrico (como gemfibrozilo y bezafibrato)
- amiodarona (un medicamento empleado para el tratamiento de los latidos cardiacos irregulares)
- verapamilo, diltiazem, o amlodipina (medicamentos empleados para tratar la hipertensión, la angina, u otras afecciones cardiacas)
- lomitapida (una droga usada para tratar una condición genética del colesterol seria y rara)
- jugo de pomelo (debe evitar tomarlo mientras tome VYTORIN)

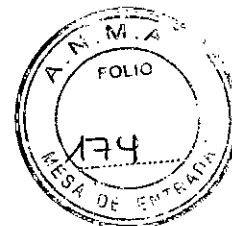

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

7589  MSD



También resulta importante que informe a su médico si toma anticoagulantes (medicamentos que evitan la formación de coágulos en la sangre, como warfarina, fenprocumon o acenocumarol), colchicina (una medicación utilizada para la gota), niacina, o fenofibrato, otro derivado del ácido fibrico.

Algunos de estos medicamentos han sido enumerados en la sección anterior ¿Quién no debe tomar VYTORIN?

Ud. siempre debe informar a su médico sobre cualquier medicación que tome o planea tomar, inclusive las que tome sin receta médica. También debe informar a cualquier médico que le prescriba una medicación nueva que está tomando VYTORIN.

¿Puedo manejar u operar maquinaria mientras uso VYTORIN?

Con VYTORIN se informaron efectos colaterales que pueden afectar su capacidad para manejar un automóvil u operar maquinaria. Las respuestas individuales a VYTORIN pueden variar. (Consulte la sección ¿Qué efectos no deseados puede tener VYTORIN?)

¿Cómo debo tomar VYTORIN?

- Adultos: Tome un comprimido de VYTORIN 10/10, 10/20, 10/40 o 10/80 por vía oral diariamente, a la noche.
- Dado el aumento del riesgo de problemas musculares, el comprimido 10/80 de VYTORIN sólo es para pacientes que se encuentran ante un gran riesgo de presentar problemas cardíacos, que no alcanzaron su meta de colesterol a dosis más bajas.
- Adolescentes (10 a 17 años): Tome un comprimido de VYTORIN 10/10, 10/20 o 10/40 por vía oral diariamente, a la noche.
- Tome VYTORIN con o sin alimentos.
- Su médico puede indicarle que tome VYTORIN junto con otro medicamento conocido como fenofibrato, para ayudarlo a controlar mejor su colesterol. Si Ud. está tomando fenofibrato, VYTORIN se puede tomar al mismo tiempo que el fenofibrato.
- Si su médico le recetó VYTORIN junto con colestiramina (un secuestrante del ácido biliar), o cualquier otro secuestrante del ácido biliar, VYTORIN se debe tomar al menos 2 horas antes o 4 horas después de tomar el secuestrante del ácido biliar.
- VYTORIN se debe tomar tal como le indicó su profesional de la salud. Salvo que su médico le indique suspenderlos, continúe tomando sus otros medicamentos reductores del colesterol.

¿Qué debo hacer si tomo más VYTORIN de lo debido?

Tome VYTORIN únicamente como se lo recetó el médico. Si toma más VYTORIN que la recetada, tome contacto con su médico o farmacéutico.

¿Qué debo hacer si omito una dosis?

Trate de tomar VYTORIN como se lo recetaron. Sin embargo, si omite una dosis, simplemente retome el cronograma habitual de un comprimido diario.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

7589



MSD



¿Qué efectos no deseados puede tener VYTORIN?

En estudios clínicos, VYTORIN resultó generalmente bien tolerado. Los efectos colaterales generalmente fueron leves, temporarios, y similares en tipo y frecuencia a los efectos colaterales registrados en pacientes que recibían ezetimibe solo o simvastatina sola (consulte la sección ¿Qué debo decirle a mi médico (o farmacéutico) antes de tomar VYTORIN (o mientras lo uso)?

Se informaron los siguientes efectos colaterales comunes: dolores musculares, elevaciones en los análisis de sangre de laboratorio de la función hepática (transaminasas) y/o muscular (creatinaquinasa).

Se informaron los siguientes efectos colaterales poco comunes: elevaciones en los análisis de sangre de la función hepática, elevaciones en el nivel de ácido úrico en sangre, elevaciones en el tiempo de coagulación de la sangre, proteínas en orina, disminución del peso, mareos, cefaleas, sensación de hormigueo, dolor abdominal, indigestión, flatulencia, náuseas, vómitos, hinchazón abdominal, diarrea, boca seca, pirosis, exantema, comezón, urticaria, dolor articular, dolor, sensibilidad, debilidad, o espasmos musculares, dolor de cuello, dolor en brazos y piernas, dorsalgia, cansancio o debilidad inusual, sensación de cansancio, dolor de pecho, inflamación, especialmente en manos y pies, trastornos del sueño, y problemas para dormir.

En forma adicional, se informaron los siguientes efectos colaterales en el uso general, ya sea con los comprimidos de VYTORIN, ezetimibe, o simvastatina (comprimidos que contienen los ingredientes activos de VYTORIN):

- reacciones alérgicas, incluso inflamación facial, labial, de la lengua y/o la garganta que puede causar dificultades para respirar o tragar (lo cual puede exigir tratamiento inmediato), exantema, y urticaria, exantema rojo sobreelevado, algunas veces con lesiones con forma de blanco de tiro, dolor, sensibilidad, o debilidad muscular (que en casos muy excepcionales pueden no desaparecer luego de suspender VYTORIN), alteraciones en algunos de los análisis de sangre de laboratorio, problemas hepáticos (algunas veces serios), inflamación del páncreas, constipación, depresión, cálculos vesiculares, inflamación de la vesícula, mala memoria, pérdida de la memoria, confusión, disfunción eréctil, problemas al respirar, los cuales incluyen tos persistente y/o falta de aire, o fiebre.

Consulte a su médico toda vez que tenga un problema médico que cree está relacionado con VYTORIN.

Si se le receta VYTORIN, su profesional médico probablemente desee efectuarle análisis de sangre para verificar su función hepática antes y después de iniciar el tratamiento y si Ud. presenta cualquier síntoma de problemas hepáticos mientras toma VYTORIN. Llame a su médico de inmediato si presenta los síntomas siguientes de problemas hepáticos:

- se siente cansado o débil
- pérdida del apetito
- dolor abdominal superior


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

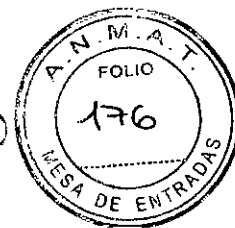

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

7 5 8 0



MSD



- orina oscura
- piel amarillenta o blanco del ojo amarillento

¿Cómo puedo aprender más sobre VYTORIN y mi afección?

Puede obtener información adicional de su médico o farmacéutico.

¿Cómo debo conservar VYTORIN?

Mantener el envase cerrado y protegido de la luz, a temperatura por debajo de los 30°C.

¿Por cuánto tiempo debo guardar mi medicación?

No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.685

Fabricado por: **MSD International GmbH (Singapore Branch)**, 21 Tuas South Avenue 6, Singapur 637766 – SINGAPUR.

FABRICADO EN SINGAPUR.

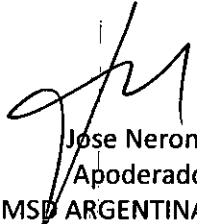
Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina Wiege, Farmacéutica.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez:

WPPI-MK0653A-T-102015


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.