



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-88643691- -APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-88643691- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Organon Argentina S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VYTORIN / EZETIMIBE - SIMVASTATINA; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 10 mg, COMPRIMIDOS / EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 20 mg, COMPRIMIDOS / EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 40 mg, COMPRIMIDOS / EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 80 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.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma Organon Argentina S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VYTORIN / EZETIMIBE - SIMVASTATINA; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 10 mg, COMPRIMIDOS / EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 20 mg, COMPRIMIDOS / EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 40 mg, COMPRIMIDOS / EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 80 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2023-125812883-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-125812907-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.685 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-88643691- -APN-DGA#ANMAT

Mb

ae

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

VYTORIN®

Ezetimibe/Simvastatina

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

Comprimidos – Vía Oral

VENTA BAJO RECETA

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 2,00 mg; Croscarmelosa 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 4,00 mg; Croscarmelosa 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 8,00 mg; Croscarmelosa 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 16,00 mg;

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

Croscarmelosa 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 (ezetimibe/simvastatina) 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 de lípidos con mecanismos de acción complementarios. VYTORIN reduce el colesterol total (C-total) elevado, colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (LDL-C), Apolipoproteína B (Apo B), Triglicéridos (TG) y colesterol que no es HDL (no HDL-C), y aumenta el colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (HDL-C) 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 fitoesteroides.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



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 colesterol [<sup>14</sup>C] 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 activa  $\beta$ -hidroxiácida correspondiente que es un inhibidor potente de la HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y limitante de la biosíntesis del colesterol.

Simvastatina ha demostrado reducir las concentraciones normales y elevadas de LDL-C. 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 colesterol VLDL (VLDL-C) como la inducción del receptor de LDL, promoviendo así una reducción de la producción de LDL-C y un incremento de su catabolismo. Los niveles de Apo B también disminuyen sustancialmente en el tratamiento con simvastatina. Además, la simvastatina aumenta moderadamente el HDL-C y reduce los TG plasmáticos. Como resultado de estos cambios, se reduce la relación C-total/HDL-C y LDL-C/HDL-C.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



## FARMACOCINÉTICA

### *Absorción*

#### *Ezetimibe*

Después de la administración oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se conjuga extensamente a un glucurónido fenólico (ezetimibe-glucurónido) farmacológicamente activo. La concentración plasmática máxima promedio ( $C_{máx}$ ) de ezetimibe-glucurónido se alcanza en el lapso 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  $\beta$ -hidroxiácido en la circulación sanguínea luego de una dosis oral de simvastatina fue menor al 5% de la dosis, lo que concuerda con la extracción hepática extensiva de primer paso. Los principales metabolitos de la simvastatina presentes en plasma humano son el  $\beta$ -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 unen en un 99,7% y un 88 a 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



### *Simvastatina*

Tanto simvastatina como el  $\beta$ -hidroxiácido se unen a proteínas plasmáticas (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 ocurrió 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  $\beta$ -hidroxiácida correspondiente, un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis se da principalmente en el hígado; la tasa de hidrólisis en el plasma humano es muy lenta.

En el hombre, la simvastatina es bien absorbida y sufre una extensa extracción hepática de primer paso.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



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  $\beta$ -hidroxiácido, su vida media promedió las 1,9 horas.

### *Eliminación*

#### *Ezetimibe*

Luego de la administración de  $^{14}\text{C}$ -ezetimibe (20 mg) a sujetos humanos, aproximadamente el 93% de la radiactividad total del plasma correspondió al ezetimibe total. Aproximadamente el 78% y el 11% de la radiactividad 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 radiactividad 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  $\beta$ -hidroxiácido un promedio de solo el 0,3% de la dosis intravenosa fue excretada en orina como inhibidores.

### *Pacientes característicos (Poblaciones especiales)*

#### *Pacientes pediátricos*

La absorción y el metabolismo de ezetimibe son similares entre niños y adolescentes (10 a 18 años) y adultos. Basado en ezetimibe total, no hay diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. Los datos farmacocinéticos no están disponibles en la población pediátrica <10 años de edad.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.





### *Pacientes de edad avanzada*

Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son aproximadamente dos veces mayores en los ancianos ( $\geq 65$  años) que en los jóvenes (18 a 45 años). La reducción de LDL-C y el perfil de seguridad son similares entre ancianos y jóvenes tratados con ezetimibe.

### *Insuficiencia hepática*

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimibe, el área media bajo la curva (AUC) de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child Pugh 5 o 6), en comparación con sujetos sanos. En un estudio de dosis múltiples de 14 días (10 mg diarios) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child Pugh 7 a 9), el AUC medio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 4 veces el Día 1 y el Día 14 en comparación con los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a los efectos desconocidos del aumento de la exposición a ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child Pugh  $>9$ ), no se recomienda el uso de ezetimibe en estos pacientes (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

### *Insuficiencia renal*

#### *Ezetimibe*

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimibe en pacientes con enfermedad renal grave ( $n=8$ ; clearance de creatinina medio  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el AUC medio para el ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,5 veces, en comparación con los sujetos sanos ( $n=9$ ).

Un paciente adicional en este estudio (post-trasplante renal y recibiendo múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina) tuvo una exposición 12 veces mayor al ezetimibe total.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

### *Simvastatina*

En un estudio de pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de los inhibidores totales después de una dosis única de un inhibidor de HMG-CoA reductasa relacionado fueron aproximadamente dos veces superiores a las de voluntarios sanos.

### *Género*

Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son ligeramente superiores (<20%) en las mujeres que en los hombres. La reducción de LDL-C y el perfil de seguridad son comparables entre hombres y mujeres tratados con ezetimibe.

### *Raza*

Con base en un metaanálisis de estudios farmacocinéticos con ezetimibe, no hubo diferencias farmacocinéticas entre los negros y los caucásicos.

### *Interacciones medicamentosas*

#### *Diltiazem*

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de diltiazem causó un aumento de 2,7 veces en la exposición a la simvastatina ácida, presumiblemente debido a la inhibición de CYP3A4.

#### *Amlodipina*

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de amlodipina causó un aumento de 1,6 veces en la exposición de simvastatina ácida.

## INDICACIONES

### *Prevención de la Enfermedad Cardiovascular*

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



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 Cardiovasculares Mayores en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC)***

VYTORIN está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares 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 terapia complementaria 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 adultos con hiperlipidemia mixta que requieran una reducción mayor de los TG y de las no-HDL-C, e incremento de las HDL-C.

#### ***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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

El rango de dosis habitual es 10/10 mg/día a 10/40 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día. VYTORIN debe administrarse en una dosis diaria única por la noche, con o sin los alimentos. Los pacientes que requieren una reducción mayor de LDL-C (mayor que 55%) pueden comenzar con 10/40 mg/día en ausencia de insuficiencia renal de moderada a grave (tasa de filtración glomerular estimada menor a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Luego de iniciada la administración o efectuada la graduación de VYTORIN, se pueden controlar los niveles de lípidos después de 2 o más semanas y ajustar la posología, de ser necesario.

*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 simvastatina 80 mg crónicamente (por ejemplo, por 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Los pacientes que actualmente toleran la dosis de 10/80 mg de VYTORIN que necesitan iniciar una droga contraindicada o asociada a un límite de dosis de simvastatina deben cambiar a una estatina alternativa o un régimen basado en estatina con menos potencial de interacción droga-droga.

Debido al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, asociada a la dosis de 10/80 mg de VYTORIN, los pacientes que no puedan alcanzar su objetivo de LDL-C utilizando la dosis de 10/40 mg de VYTORIN no deben cambiar a la dosis de 10/80 mg, pero deben utilizar un tratamiento(s) alternativo(s) para reducir el LDL-C que proporcione una disminución adicional del LDL-C.

*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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES; ESTUDIOS CLÍNICOS).

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

### ***Pacientes con insuficiencia renal/Enfermedad Renal Crónica***

En los pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) no se requiere ajustar la posología. En los pacientes con enfermedad renal crónica y TFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES; Pacientes característicos (Poblaciones especiales); ESTUDIOS CLÍNICOS).

### ***Coadministración con Fenofibrato***

Cuando se administre en forma concomitante con fenofibrato, la dosis de VYTORIN es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día (Ver ADVERTENCIAS Y 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 se espera que los beneficios superen los potenciales riesgos (Ver CONTRAINDICACIONES; ADVERTENCIAS Y 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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis; INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

### ***Uso en pacientes de edad avanzada***

No es necesario realizar ajustes de la dosis en los pacientes de edad avanzada (Ver Pacientes característicos (Poblaciones especiales)).

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

### *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 Child Pugh de 5 ó 6), no se requiere un ajuste de la dosis. El tratamiento con VYTORIN no se recomienda en los pacientes con disfunción hepática moderada (puntaje Child Pugh de 7 a 9) o grave (puntaje Child Pugh >9) (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES; Pacientes característicos (Poblaciones especiales)).

### *Coadministración 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 verapamilo o diltiazem concomitantemente con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe superar los 10/10 mg/día. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis; INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

En pacientes en tratamiento con amiodarona, amlodipina, o productos conteniendo elbasvir o grazoprevir concomitante con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe exceder los 10/20 mg/día. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis; INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

No se ha estudiado la seguridad y efectividad de VYTORIN administrado con fibratos, a excepción del fenofibrato.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

Por lo tanto, la combinación de VYTORIN con otros fibratos que no sea fenofibrato debe ser evitada (Ver CONTRAINDICACIONES; ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis; INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia (Ver EMBARAZO/PERÍODO DE 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, nefazodona y productos conteniendo cobicistat) (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis; INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).
- Administración concomitante con gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis; INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

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 (por ejemplo, niveles de simvastatina o simvastatina ácida elevados en plasma), que puede deberse, en parte, a drogas que interactúan y que interfieren con el metabolismo de la simvastatina y/o las vías del transportador (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS). Algunos factores predisponentes para el desarrollo de miopatía incluyen: edad avanzada ( $\geq 65$  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 (aproximadamente 60%) de los 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, incluyendo rabdomiólisis, es mayor en pacientes tratados con simvastatina 80 mg en comparación con otras terapias de estatinas con eficacia similar o mayor para la reducción de LDL-C y en comparación con dosis menores de simvastatina. 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 (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, Restricción de la dosis de 80

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



mg). Sin embargo, si un paciente que actualmente tolera la dosis de 10/80 mg de VYTORIN necesita iniciar una droga contraindicada o asociada con un límite de dosis de simvastatina, el paciente debe cambiar a una estatina o a un régimen basado en estatina alternativo con menor potencial de interacción droga-droga. Se debe advertir a los pacientes del aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, y de informar de inmediato cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicables. Si los síntomas ocurren, el tratamiento debe suspenderse de inmediato (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Enzimas Hepáticas).

**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 muscular, sensibilidad o debilidad 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 normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, al suspenderse inmediatamente el tratamiento con simvastatina, los síntomas musculares y el incremento de CK se resolvieron (Ver REACCIONES ADVERSAS). 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 desarrollado 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 que toman VYTORIN 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 condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con enfermedad coronaria recibieron aleatoriamente VYTORIN 10/40 mg al día (n=9.067) o simvastatina 40 mg al

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

día (n=9.077). Durante un mediana 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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  veces el LSN con evidencia de lesión renal,  $\geq 5$  veces el LSN y  $< 10$  veces el LSN en dos ocasiones consecutivas con evidencia de lesión renal o CK  $\geq 10.000$  UI/l sin evidencia de lesión renal (Ver REACCIONES ADVERSAS).

En un ensayo clínico donde alrededor de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron aleatoriamente tratados con VYTORIN 10/20 mg (n=4.650) al día o con placebo (n=4.620) (mediana de seguimiento de 4,9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue del 0,2% para VYTORIN y del 0,1% para el placebo (Ver REACCIONES ADVERSAS).

En un ensayo clínico en el que los pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento 3,9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,05% en los pacientes que no eran 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*

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

- **Inhibidores potentes del CYP3A4:** Está contraindicado el uso concomitante con medicinas que posean un efecto inhibitorio potente sobre CYP3A4 a dosis terapéuticas (Por Ej., **itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de proteasa del HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona, o productos 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 simvastatina puede estar aumentado el riesgo de miopatía/rabdomiólisis (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS, Otras interacciones farmacológicas). No se recomienda la coadministración con ácido fusídico. Se debe suspender VYTORIN durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico, 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, la necesidad de administración concomitante de ácido fusídico y VYTORIN solo debe ser considerarse caso por caso bajo estrecho monitoreo médico.
- **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)

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

- **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 10/10 mg diarios en pacientes que reciban concomitantemente medicación con verapamilo o diltiazem.** (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS, Otras 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 10/20 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 que toman otras 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, puede ser necesario un ajuste de la dosis de VYTORIN.
  
- **Inhibidores de la Proteína Resistente al Cáncer de Mama (BCRP):** La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede conducir a aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un riesgo aumentado de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de VYTORIN. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina no ha sido estudiada; sin embargo, **la dosis de VYTORIN no debe exceder de 10/20 mg diarios en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contienen elbasvir o grazoprevir.** (Ver INTERACCIONES FARMACOLOGICAS, Otras interacciones farmacológicas).

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

- **Fenofibrato:** En un estudio en el cual se coadministró VYTORIN 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día a 183 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 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración fue bien tolerada. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe VYTORIN y fenofibrato, debe indicarse estudios de vesícula biliar y considerarse una terapia hipolipemiente alternativa. (Ver REACCIONES ADVERSAS y el Prospecto del fenofibrato).
- **Otros fibratos:** No ha sido estudiada la seguridad y efectividad 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 concomitante de gemfibrozil está contraindicado. (Ver CONTRAINDICACIONES).**
- **Niacina ( $\geq 1$  g/día):** Casos de miopatía/rabdomiólisis han sido observados con la coadministración de simvastatina con dosis modificadoras de lípidos ( $\geq 1$  g/día) de niacina. En un ensayo clínico (mediana 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 ( $\geq 1$  g/día) de niacina. Por lo tanto, los beneficios del uso concomitante de simvastatina con niacina deben 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/laropiprant 2 g/40 mg coadministrado con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg. **Mientras que la única población asiática evaluada en este ensayo**

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

clínico fue China, dado que la incidencia de miopatía es superior en pacientes chinos que en los pacientes que no son chinos, la coadministración de VYTORIN con dosis modificadoras de lípidos ( $\geq 1$  g/día) de niacina no es recomendada en pacientes asiáticos. (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

- **Daptomicina:** se han observado reportes de miopatía y/o rabdomiólisis con inhibidores de la HMG-CoA reductasa coadministrados con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que cualquiera de los agentes puede causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administra solo. Se debe considerar suspender VYTORIN temporalmente en pacientes que toman daptomicina (ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).
- **Anticoagulantes:** Si VYTORIN se administra junto a warfarina o algún otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, la Razón Internacional Normalizada (RIN) debe ser monitoreada apropiadamente (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

### *Myastenia Gravis/Myastenia Ocular*

En pocos casos, se ha reportado que las estatinas inducen una nueva aparición o agravan la miastenia gravis o miastenia ocular preexistentes (ver REACCIONES ADVERSAS).

VYTORIN debe suspenderse en caso de que ocurran estas condiciones. Se han reportado recurrencias de estas condiciones cuando la misma o diferentes estatinas, se readministraron.

### **Enzimas Hepáticas**

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

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con enfermedad coronaria recibieron aleatoriamente VYTORIN 10/40 mg al día (n=9.067) o simvastatina 40 mg al día (n=9.077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de las elevaciones sucesivas de las transaminasas ( $\geq 3$  veces el Limite Superior Normal) fue 2,5% para VYTORIN y

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

2,3% para simvastatina (Ver REACCIONES ADVERSAS).

En un estudio clínico controlado en el cual alrededor de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron aleatorizados para recibir VYTORIN 10/20 mg/día (n=4.650) o placebo (n=4.620) (mediana de seguimiento de 4,9 años), la incidencia de elevaciones sucesivas de transaminasas (>3 veces el Límite Superior Normal) fue de 0,7% para VYTORIN frente a 0,6% para placebo (Ver REACCIONES ADVERSAS).

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 a 3 veces el LSN y persisten, se debe discontinuar el medicamento. La ALT puede provenir del músculo, por lo tanto un valor de ALT elevado junto a CK puede indicar miopatía (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Ha habido raros reportes de post-comercialización 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 inexplicables constituyen contraindicaciones para el uso de VYTORIN.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

### **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 Pacientes característicos (Poblaciones especiales)).

### **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 embarazadas. Se han recibido raramente reportes de anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis de aproximadamente 200 embarazos seguidos prospectivamente expuestos durante el primer trimestre a simvastatina o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estrechamente relacionado), 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 de anomalías congénitas con respecto a la incidencia de base 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 difiera de la

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



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 embrionofetal 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 efectividad 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 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

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

del ciclo menstrual en las niñas (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN; REACCIONES ADVERSAS; ESTUDIOS CLÍNICOS, Estudios clínicos en pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad)). 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 ( $\geq 65$  años) es un factor predisponente para desarrollar miopatía, VYTORIN debe ser prescrito con precaución en pacientes añosos. En un estudio clínico de pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día, los pacientes  $\geq 65$  años tuvieron un riesgo incrementado de miopatía comparado con pacientes menores de 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.

Múltiples mecanismos pueden contribuir a interacciones potenciales con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Las drogas o productos herbales que inhiben ciertas enzimas (por ejemplo CYP3A4) y/o vías de transportadores (por ejemplo, OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y simvastatina ácida y pueden conducir a un riesgo aumentado de miopatía/rabdomiólisis.

**Consulte la información para prescribir de todas las drogas utilizadas concomitantemente para obtener más información sobre sus interacciones potenciales con simvastatina y/o el potencial de alteraciones de las enzimas o transportadores y los posibles ajustes de la dosis y los regímenes.**

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



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 componente simvastatina 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 de HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona, productos conteniendo cobicistat). (Ver CONTRAINDICACIONES; ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis; FARMACOCINÉTICA).

*Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol:* (Ver CONTRAINDICACIONES; ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis)

*Gemfibrozilo:* 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; ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Miopatía/Rabdomiólisis).

*Ciclosporina:* En un estudio de ocho pacientes con trasplante renal con clearance de creatinina >50 ml/min en tratamiento con una dosis estable de ciclosporina, una única dosis de 10 mg de ezetimibe aumentó 3,4 veces

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

(rango de 2,3 a 7,9 veces) el AUC promedio de ezetimibe total en comparación con una población control sana de otro estudio (n=17). En un estudio diferente, un paciente con trasplante renal e insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 13,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 (rango de 10% de disminución a 51% de aumento) en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. (Ver CONTRAINDICACIONES; ADVERTENCIAS 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 hasta 12 semanas, no hubo reportes de miopatía y ningún paciente experimentó eventos relacionados con la vesícula biliar (Ver ADVERTENCIAS Y 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 efectividad de ezetimibe coadministrado con fenofibrato han sido evaluadas en un estudio clínico (Ver REACCIONES ADVERSAS).

*Otros fibratos:* La seguridad y efectividad de VYTORIN administrado con fibratos, excepto fenofibrato, no han sido estudiadas. 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.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

*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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

*Amiodarona:* El riesgo de miopatía/rabdomiólisis se incrementa con el uso concomitante de amiodarona y VYTORIN (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN; ADVERTENCIAS 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.

*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; ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

*Lomitapida:* El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede incrementarse con la administración concomitante de lomitapida. (Ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION; ADVERTENCIAS Y 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 de VYTORIN, pueden presentar un riesgo incrementado de miopatía. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

*Inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1:* La simvastatina ácida es un sustrato de la proteína

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

transportadora OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de la simvastatina ácida y un mayor riesgo de miopatía. (Ver CONTRAINDICACIONES; ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiolisis).

*Inhibidores de la Proteína Resistente al Cáncer de Mama (BCRP):* La simvastatina es un sustrato del transportador de flujo BCRP. La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un mayor riesgo de miopatía. Cuando se coadministra simvastatina con un inhibidor de BCRP, puede ser necesario un ajuste de la dosis de VYTORIN (Ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN; 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 2.000 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 media de ezetimibe (9%), ezetimibe total (26%), simvastatina (20%) y simvastatina en su forma de ácido (35%).

Se han observado casos de miopatía/rabdomiolisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ( $\geq 1$  g/día) de niacina (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiolisis).

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

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

*Daptomicina:* El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis puede incrementarse mediante la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y daptomicina (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, miopatía/rabdomiólisis).

#### *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, debido a que el consumo de grandes cantidades aumenta significativamente los niveles de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma, debe evitarse el jugo de pomelo mientras dure el tratamiento con VYTORIN (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

#### *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.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

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 adultos sanos. Hubo reportes en la etapa post-comercialización de incrementos en la Relación Internacional Normalizada en pacientes en quienes se agregó ezetimibe a la warfarina o a la fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tratados con otras medicaciones (Ver ADVERTENCIAS Y 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) 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 ALT y/o AST; CK sanguínea aumentada.

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

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



*Trastornos del Sistema nervioso:*

Infrecuentes: mareos, dolor de cabeza.

*Trastornos gastrointestinales:*

Infrecuentes: dolor y malestar abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, flatulencia, náuseas, vómitos.

*Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo:*

Infrecuentes: prurito, erupción.

*Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos:*

Infrecuentes: artralgia, espasmos musculares, debilidad muscular, malestar musculoesquelético, 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) relacionadas con la droga, en los pacientes que recibían VYTORIN (n=9.595) y con una incidencia mayor que estatinas administradas solas (n=8.883):

*Investigaciones:*

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



**PROYECTO DE TRABAJO**



Frecuentes: incrementos en ALT y/o AST.

Infrecuentes: incremento en la bilirrubina sanguínea, CK sanguínea, 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, erupción, urticaria.

*Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos:*

Frecuentes: mialgia.

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

*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

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



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); ESTUDIOS CLINICOS, Estudios clínicos en pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad)).

*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 al 6% se les aumentó la dosis a VYTORIN 10/80 mg) o simvastatina 40 mg (n=9.077, de los cuales al 27% se les aumentó la dosis de simvastatina 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante una mediana de seguimiento de 6,0 años. Las tasas de discontinuación 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 una CK sérica  $\geq 10$  veces el LSN o dos observaciones consecutivas de CK  $\geq 5$  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 una CK sérica  $\geq 10$  veces el LSN con evidencia de lesión renal,  $\geq 5$  veces LSN y  $< 10$  veces el LSN en dos ocasiones consecutivas con evidencia de lesión renal o CK  $\geq 10,000$  UI/l sin evidencia de lesión renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ( $\geq 3$  veces el LSN) fue 2,5% para VYTORIN y 2,3% para la simvastatina (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). Se informaron reacciones adversas relacionadas 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.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

### *Pacientes con Enfermedad Renal Crónica*

En el estudio clínico SHARP (Ver ESTUDIOS CLÍNICOS, Prevención de Eventos Vasculares Mayores en la Enfermedad Renal Crónica), 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 una mediana de seguimiento de 4,9 años. En este ensayo, sólo se registraron eventos adversos graves y discontinuaciones debidas a reacciones adversas. 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 el LSN) ocurrieron en el 0,7% de los pacientes tratados con VYTORIN frente al 0,6% de los pacientes tratados con placebo (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En este ensayo, no hubo aumentos estadísticamente significativos de la incidencia de reacciones adversas pre-especificadas, incluyendo cáncer (9,4% para VYTORIN, 9,5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de los cálculos biliares o pancreatitis.

### *Experiencia en el período de Post-comercialización*

Las siguientes reacciones adversas adicionales 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; miastenia gravis (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES,

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

Miastenia Gravis/Miastenia Ocular).

*Trastornos oculares:* miastenia ocular (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miastenia Gravis/Miastenia Ocular).

*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 erupción, liquen plano, urticaria, anafilaxis, angioedema; reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y eritema multiforme y eritema multiforme.

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

Ha habido reportes muy raros de miopatía inmune necrotizante (IMNM), una miopatía autoinmune, asociada al uso de estatinas. IMNM se caracteriza por: debilitamiento muscular proximal y elevación de la creatina quinasa sérica, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatina; biopsia muscular que muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejoramiento con agentes inmunosupresores (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis)

*Trastornos metabólicos y nutricionales:* disminución del apetito.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

*Trastornos vasculares:* sofocos, hipertensión.

*Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:* dolor.

*Trastornos hepatobiliares:* hepatitis/ictericia, falla hepática fatal y no fatal, colelitiasis, colecistitis: lesión hepática inducida por fármacos.

*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, rubor, disnea y malestar.

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

#### *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 (IC 95%) para los incrementos

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

de importancia clínica (>3 veces el límite superior normal, consecutivo) de las transaminasas séricas fue de 4,5% (1,9; 8,8) y 2,7% (1,2; 5,4) para la administración de fenofibrato solo, y la coadministración de ezetimibe y fenofibrato respectivamente, ajustado según la exposición al tratamiento. Las tasas de incidencia correspondientes para colestectomía fueron de 0,6% (0,0; 3,1) y 1,7% (0,6; 4,0) para fenofibrato solo, y la coadministración de ezetimibe y fenofibrato respectivamente (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). No se observaron elevaciones de la CPK >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 coadministración, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST  $\geq 3$  veces el 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 discontinuación del tratamiento como con la continuación del mismo (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se observaron elevaciones clínicamente importantes de la creatinquinasa ( $\geq 10$  veces el 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:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos>

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

En estudios clínicos controlados, VYTORIN redujo significativamente el colesterol total (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 aumentó el 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  $\leq 125$  mg/dl ( $\leq 3,2$  mmol/l) si no habían recibido tratamiento hipolipemiente previo o de  $\leq 100$  mg/dl ( $\leq 2,6$  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=9.067) o simvastatina 40 mg (n=9.077) 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 que estaban recibiendo tratamiento hipolipemiente (n=6.390) y 101 mg/dl (2,6 mmol/l) para los que no habían recibido tratamiento hipolipemiente previo (n=11.594). 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

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



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 requirió 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 que el tratamiento con VYTORIN proporcionó un beneficio incrementado 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 2.572 de 9.067 pacientes (tasa Kaplan-Meier [KM] a los 7 años de 32,72%) en el grupo de VYTORIN y 2.742 de 9.077 pacientes (tasa KM a los 7 años de 34,67%) en el grupo de simvastatina sola (Ver la Figura 1 y la Tabla 1).

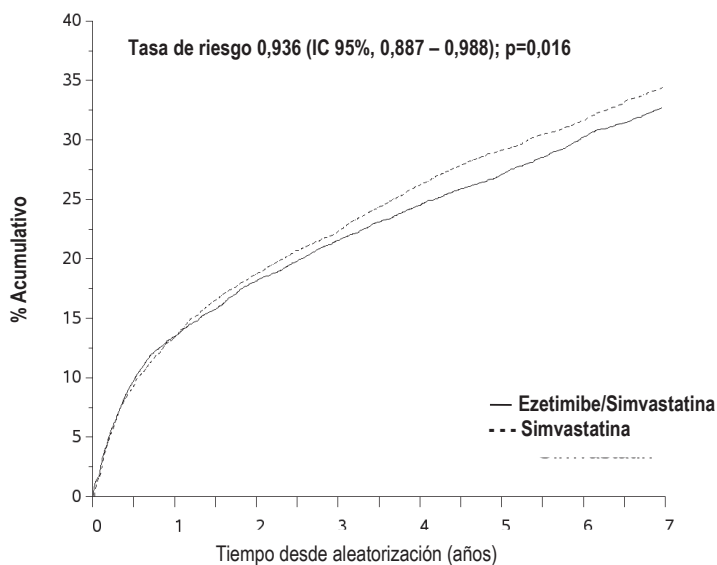
El efecto del tratamiento con VYTORIN resultó generalmente congruente con los resultados totales en muchos subgrupos, incluidos sexo, edad, raza, historia clínica de diabetes mellitus, niveles basales de lípidos, tratamiento previo con estatinas, accidente cerebrovascular previo, e hipertensión (Ver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

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

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



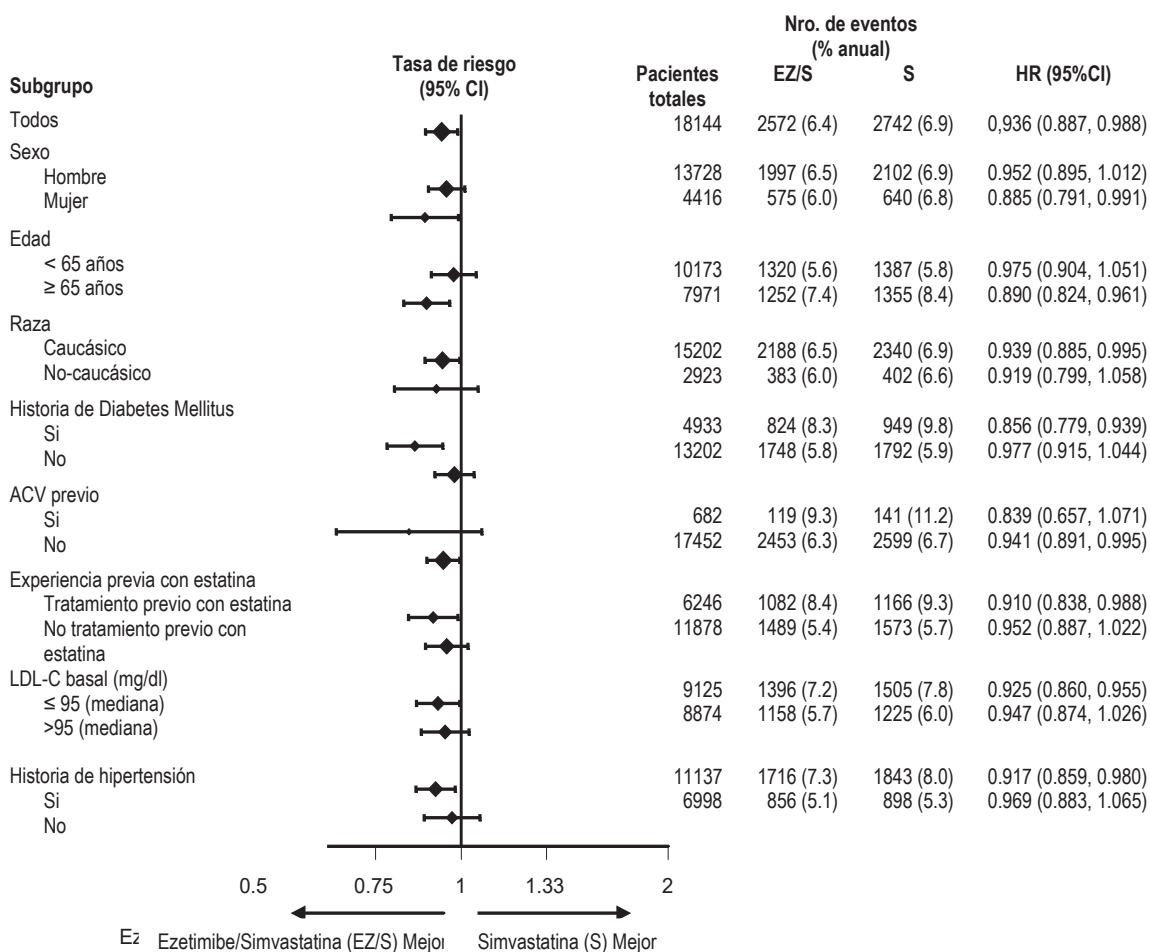
Sujetos en riesgo								
Ezetimibe/Simvastatina	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatina	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
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



Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

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

Resultado	VYTORIN		Simvastatina		Porcentaje (IC 95%)	p-valor
	10/40 mg*		40 mg <sup>†</sup>			
	(n=9.067)		(n=9.077)			
	n	KM % <sup>‡</sup>	n	KM % <sup>‡</sup>		
<b>Objetivo primario compuesto</b>						
(Muerte de causa cardiovascular, Eventos coronarios mayores y accidente cerebrovascular no fatal)						
	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
<b>Objetivo secundario compuesto</b>						
Muerte por EC, IM no fatal, revascularización coronaria de urgencia después de 30 días						
	1.322	17,52%	1.448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
ECM, accidente cerebrovascular no fatal, muerte (todas las causas)						
	3.089	38,65%	3.246	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						
	2.716	34,49%	2.869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
<b>Componentes del objetivo primario compuesto y objetivos de seguridad seleccionados</b> (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%	1.083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

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	1.690	21,84%	1.793	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%	1.118	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 <sup>§</sup>	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	1.215	15,36%	1.231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

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

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

‡ Estimación de Kaplan-Meier a los 7 años.

§ Incluye accidente cerebrovascular isquémico o de tipo indeterminado.

### ***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 o simvastatina 20 mg/día. El brazo de simvastatina de 1 año fue incluido para permitir la comparación de VYTORIN con la simvastatina sola en materia de seguridad y lípidos. En un año, el grupo de simvastatina sola se volvió a aleatorizar 1:1 a VYTORIN 10/20 mg o placebo. Un total de 4.650 pacientes fueron asignados a VYTORIN 10/20 mg y 4.620 a placebo, y fueron seguidos durante 4,9 años de mediana. Los pacientes tenían una edad media de 62 años, y el 63% eran varones, 72% caucásicos, 23% diabéticos y, para

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

aquellos que no estaban en diálisis, la tasa media de filtración glomerular estimada (TFGe) fue de 26,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. No hubo criterios de inclusión de lípidos. El valor promedio de LDL-C al inicio del estudio fue de 108 mg/dl. A partir de la medición de 1 año, el LDL-C 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 LDL-C con VYTORIN respecto a placebo fue del 32%. Todas las determinaciones de lípidos incluyeron a pacientes que ya 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 análisis del objetivo primario 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) (Ver la Figura 3).

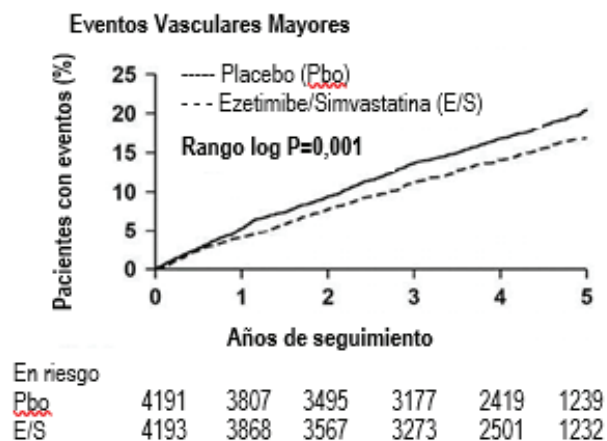
La reducción del riesgo del compuesto de evento vascular mayor fue direccionalmente congruente (es decir, VYTORIN fue numéricamente superior a placebo) con la de la cohorte total de pacientes para los subgrupos clave predefinidos en la línea de base: edad, sexo, dializados vs no dializados, tasa de filtración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

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

Figura 3: Efecto de ezetimibe combinado con simvastatina sobre el objetivo 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. 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 cardíaca.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

**Tabla 2: Eventos vasculares mayores por grupo de tratamiento en todos los pacientes aleatorizados en SHARP<sup>a</sup>**

<u>Resultado</u>	VYTORIN 10/20 mg (n=4.650)	Placebo (n=4.620)	Relación de Riesgo (IC 95%)	p-valor
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 (EAM) <sup>b</sup>	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

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

<sup>b</sup> EAM; definido como la combinación de infarto de miocardio no fatal, muerte coronaria, ACV no hemorrágico, o cualquier revascularización.

### ***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

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.





(10 mg), simvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg, u 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 C-totał, 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 a VYTORIN en pacientes con Hipercolesterolemia primaria (% de cambio promedio<sup>a</sup> desde el valor basal sin tratar<sup>b</sup>)**

Tratamiento (dosis diaria)	N	C-total	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG <sup>a</sup>	No HDL-C
Datos combinados (VYTORIN a todas las dosis) <sup>c</sup>	353	-38	-53	-42	+8	-28	-49
Datos combinados (Simvastatina a todas las dosis) <sup>c</sup>	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

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

80 mg	87	-32	-46	-35	+11	-26	-41
-------	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

<sup>a</sup> Para triglicéridos, % de cambio de la mediana desde el valor basal

<sup>b</sup> Valores basales - ningún fármaco hipolipemiente

<sup>c</sup> Las dosis combinadas de VYTORIN (10/10 mg -10/80 mg) muestran que redujo significativamente el C-total, LDL-C, Apo B, TG, y no HDL-C en comparación con simvastatina, y aumentó significativamente el HDL-C en comparación con placebo.

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 mg, 10/20 mg y 10/40 mg), 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 mg, 10/20 mg, o 10/40 mg 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 mg, 10/20 mg, o 10/40 mg 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).

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

**Tabla 4: Respuesta a 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 mg	VYTORIN 10/20 mg	VYTORIN 10/40 mg
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 mg, 10/20 mg, 10/40 mg, o 10/80 mg) 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 C-total, 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).

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

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

Tratamiento (dosis diaria)	N	C-total	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG <sup>a</sup>	No HDL- C
Datos combinados: VYTORIN a							
todas las dosis	951	-38 <sup>c</sup>	-53 <sup>c</sup>	-43 <sup>c</sup>	+8 <sup>c</sup>	-27	-49 <sup>c</sup>
Datos combinados: Atorvastatina							
a todas las dosis	951	-34	-45	-38	+4	-26	-42
VYTORIN por dosis							
10/10	238	-34 <sup>d</sup>	-47 <sup>d</sup>	-37 <sup>d</sup>	+8	-26	-43 <sup>d</sup>
10/20	238	-37 <sup>d</sup>	-51 <sup>d</sup>	-40 <sup>d</sup>	+7	-25	-46 <sup>d</sup>
10/40	238	-41 <sup>d</sup>	-57 <sup>d</sup>	-46 <sup>d</sup>	+9 <sup>d</sup>	-27	-52 <sup>d</sup>
10/80	237	-43 <sup>d</sup>	-59 <sup>d</sup>	-48 <sup>d</sup>	+8 <sup>d</sup>	-31	-54 <sup>d</sup>
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

<sup>a</sup> Para triglicéridos, % de cambio de la mediana desde el valor basal

<sup>b</sup> Valores basales - ningún fármaco hipolipemiente

<sup>c</sup> p <0,05 para la diferencia con atorvastatina

<sup>d</sup> p <0,05 para la diferencia con atorvastatina a dosis (mg) equivalentes a simvastatina

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

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

aleatorizados para recibir ezetimibe administrado junto con simvastatina equivalente a VYTORIN (10/10 mg y 10/20 mg) 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 preespecificada de dosis, VYTORIN redujo el LDL-C en mayor grado que atorvastatina (Ver Tabla 6).

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

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

<sup>a</sup> Para triglicéridos, % de cambio de la mediana desde el valor basal

<sup>b</sup> Valores basales - ningún fármaco hipolipemiante

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

<sup>c</sup> Atorvastatina: dosis inicial de 10 mg ajustada a 20 mg, 40 mg y 80 mg a lo largo de las semanas 6, 12, 18 y 24

<sup>d</sup> VYTORIN: dosis inicial 10/10 ajustada a 10/20, 10/40, y 10/80 a lo largo de las semanas 6, 12, 18 y 24

<sup>e</sup> VYTORIN: dosis inicial 10/20 ajustada a 10/40, 10/40, y 10/80 a lo largo de las semanas 6, 12, 18 y 24

<sup>f</sup>  $p \leq 0,05$  para la diferencia con atorvastatina en la semana especificada

<sup>g</sup> 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 mg, 10/40 mg, o 10/80 mg) 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 C-total, LDL-C, Apo B, TG, y no HDL-C más significativamente más que la rosuvastatina. Los efectos de VYTORIN sobre HDL-C fueron similares a los observados con rosuvastatina (Ver Tabla 7).

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

Tratamiento (dosis diaria)	N	C-total	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG <sup>a</sup>	No HDL-C
Datos combinados (VYTORIN a todas las dosis)	1478	-40 <sup>c</sup>	-56 <sup>c</sup>	-45 <sup>c</sup>	+8	-26 <sup>c</sup>	-51 <sup>c</sup>
Datos combinados (rosuvastatina a todas las dosis)	1481	-37	-52	-42	+8	-25	-47
VYTORIN por dosis							
10/20	492	-37 <sup>d</sup>	-52 <sup>d</sup>	-42 <sup>d</sup>	+7	-23 <sup>d</sup>	-47 <sup>d</sup>
10/40	493	-39 <sup>e</sup>	-55 <sup>e</sup>	-44 <sup>e</sup>	+8	-27	-50 <sup>e</sup>

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

10/80	493	-44 <sup>f</sup>	-61 <sup>f</sup>	-50 <sup>f</sup>	+8	-30 <sup>f</sup>	-56 <sup>f</sup>
Rosuvastatina por 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

<sup>a</sup> Para triglicéridos, % de cambio de la mediana desde el valor basal

<sup>b</sup> Valores basales - ningún fármaco hipolipemiente

<sup>c</sup> p <0,05 para la diferencia con rosuvastatina

<sup>d</sup> p <0,05 vs. rosuvastatina 10 mg

<sup>e</sup> p <0,05 vs. rosuvastatina 20 mg

<sup>f</sup> 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 del 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 basales para LDL-C (~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% ó 3%, respectivamente). Además, ezetimibe administrado con simvastatina disminuyó significativamente el C-total, Apo B y TG en comparación con placebo administrado con simvastatina.

En un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, de 24 semanas de duración, 214 pacientes con diabetes mellitus

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

tipo 2 tratados con tiazolidinedionas (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), C-total (-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 tiazolidinediona 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 hasta 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 coadministrado con fenofibrato redujo significativamente el C-total, 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).

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



**Tabla 8: Respuesta a VYTORIN y fenofibrato iniciados concomitantemente en pacientes con hiperlipidemia mixta (% de cambio de la mediana<sup>a</sup> desde el valor basal sin tratar<sup>b</sup> a las 12 semanas)**

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

<sup>a</sup> Para HDL-C, % de cambio del promedio desde el valor basal

<sup>b</sup> Valores basales - ningún fármaco hipolipemiante

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

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado, 142 chicos y 106 chicas post menárquicas, 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 mg o simvastatina 40 mg en monoterapia durante las siguientes 27 semanas y, más tarde, VYTORIN 10/10 mg, 10/20 mg, o 10/40 mg administrado de forma abierta durante 20 semanas.

A la semana 6, VYTORIN (a todas las dosis) redujo significativamente el C-total, LDL-C, Apo B y no-HDL en mayor medida que la 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 C-total,

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

LDL-C, Apo B, TG y no-HDL-C en mayor medida que 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 mg (63%) alcanzaron el objetivo ideal de la Academia Americana de Pediatría (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% (C-total); -49% (LDL-C); -23% (Apo B); +3% (HDL-C); -17% (TG); y -46% (no HDL-C).

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

Tratamiento (dosis diaria)	N	C-total	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG <sup>a</sup>	No HDL-C
<b>Semana 6</b>							
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
<b>Semana 33</b>							
VYTORIN 10/40 mg	126	-42	-54	-43	+5	-20	-51
Simvastatina 40 mg	120	-29	-38	-28	+4	-13	-36

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

<sup>a</sup> Para triglicéridos, % de cambio de la mediana desde el valor basal

<sup>b</sup> 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 multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración en 1.719 pacientes con hipercolesterolemia primaria, ezetimibe redujo significativamente el C-total (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.

### ***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)***

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

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 subgrupo de pacientes (n=14) que recibieron simvastatina 40 mg desde el inicio. 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 con 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 con 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 consimvastatina 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 (DL<sub>50</sub>) oral estimada para ambas especies fue ezetimibe  $\geq 1.000$  mg/kg/simvastatina  $\geq 1.000$  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 estuvieron asociadas con reacciones adversas. Las experiencias adversas informadas no fueron graves.

### *Simvastatina*

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

## PROYECTO DE TRABAJO



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

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:**

**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.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

**PROYECTO DE TRABAJO**



FABRICADO EN SINGAPUR.

Importado y comercializado en Argentina por: **Organon Argentina S.R.L.**, Blas Parera 3551 piso 4 oficina 101, Olivos (B1636CSE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Cecilia B. Zelada, Farmacéutica.

Fecha última revisión ANMAT:

**0653A-ARG-2017-016277**

**S-WPC-OG0653A-T-052023**

**S-WPC-OG0653A-T-062023**

© 2023 Grupo de compañías Organon. Todos los derechos reservados.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO PROD. VYTORINEX-2023-88643691- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 60 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.23 21:22:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.23 21:22:12 -03:00

**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 componentes inactivos: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Hidroxipropilmetilcelulosa; Croscarmelosa sódica; Ácido cítrico monohidrato; Butilhidroxianisol; Galato de propilo; Estearato de magnesio.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



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 una 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.

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.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

El colesterol LDL a menudo se denomina colesterol “malo” porque se puede acumular en las paredes de sus arterias y formar placa. Eventualmente, dicha acumulación de placa puede conducir a un estrechamiento de las arterias. Tal estrechamiento puede enlentecer 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.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



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 componentes 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

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



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, tratando 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.

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 asiático.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

**Tome contacto con su médico con prontitud si sufre dolor muscular, sensibilidad o debilidad 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 añosos (65 años y mayores), pacientes femeninas, pacientes con problemas renales y pacientes con problemas tiroideos.

Informe a su médico si tiene o ha tenido miastenia gravis (una enfermedad que causa debilidad muscular general, incluyendo en algunos casos los músculos utilizados para la respiración) o miastenia ocular (una enfermedad que causa debilidad en los músculos de los ojos), ya que las estatinas pueden conducir a la aparición de miastenia o agravar la afección.

### **¿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 "**¿Qué 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)
- agentes antivirales de la hepatitis C (como boceprevir, telaprevir, elbasvir, o grazoprevir)
- antibióticos como eritromicina, claritromicina, telitromicina y ácido fusídico
- el antidepresivo nefazodona
- medicamentos conteniendo cobicistat
- ciclosporina
- danazol

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



- derivados del ácido fibríco (como gemfibrozilo y bezafibrato)
- amiodarona (un medicamento empleado para el tratamiento de los latidos cardíacos irregulares)
- verapamilo, diltiazem, o amlodipina (medicamentos empleados para tratar la hipertensión, la angina, u otras afecciones cardíacas)
- lomitapida (una droga usada para tratar una condición genética del colesterol seria y rara)
- daptomicina (un fármaco utilizado para tratar infecciones y bacteriemia complicadas de la estructura cutánea y de la piel)
- jugo de pomelo (debe evitar tomarlo mientras tome VYTORIN)

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

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?**

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

- 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 el recetado, 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.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

### ¿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; dolor de cabeza; sensación de hormigueo; dolor abdominal; indigestión; flatulencia; náuseas; vómitos; hinchazón abdominal; diarrea; boca seca; acidez; erupción; comezón; urticaria; dolor articular; dolor, sensibilidad, debilidad, o espasmos musculares; dolor de cuello; dolor en brazos y piernas; dolor de espalda; cansancio o debilidad inusual; sensación de cansancio; dolor de pecho; inflamación, especialmente en manos y pies; trastornos del sueño; 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):

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



- 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), erupción, y urticaria; problemas graves de la piel; 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.

Comuníquese con su médico si experimenta debilidad en los brazos o las piernas que empeora después de períodos de actividad, visión doble o caída de los párpados, dificultad para tragar o dificultad para respirar (síntomas de miastenia).

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

Si se le receta VYTORIN, su 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
- orina oscura
- piel amarillenta o blanco del ojo amarillento

### ¿Cómo puedo aprender más sobre VYTORIN y mi afección?

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

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.

### 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.

### 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.

*Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

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.

Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

**PROYECTO DE TRABAJO**



FABRICADO EN SINGAPUR.

Importado y comercializado en Argentina por: **Organon Argentina S.R.L.**, Blas Parera 3551 piso 4 oficina 101, Olivos (B1636CSE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Cecilia B. Zelada, Farmacéutica.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez:

0653A-ARG-2017-016277

S-WPPI-OG0653A-T-052023

S-WPPI-OG0653A-T-062023

© 2023 Grupo de compañías Organon. Todos los derechos reservados.

  
Cecilia B. Zelada  
Directora Técnica  
GALLO María De Los Angeles  
CUIL 27259969250  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.

  
ZELADA Cecilia Beatriz  
CUIL 27219233618

María de los Ángeles Gallo  
Apoderada  
ORGANON  
ARGENTINA S.R.L.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. VYTORIN EX-2023-88643691- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.23 21:22:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.23 21:22:23 -03:00