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

DISPOSICIÓN Nº 7097

BUENOS AIRES, 17 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013944-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para la Especialidad Medicinal denominada VYTORIN 10/10 mg / EZETIMIBE - SIMVASTATINA; VYTORIN 10/20 mg / EZETIMIBE - SIMVASTATINA; VYTORIN 10/40 mg / EZETIMIBE - SIMVASTATINA; VYTORIN 10/80 mg / EZETIMIBE - SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 10 mg - 10 mg; 10 mg - 20 mg; 10 mg - 40 mg; 10 mg - 80 mg, respectivamente, aprobada por Certificado Nº 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.

DISPOSICIÓN Nº 7097

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 216 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VYTORIN 10/10 mg / EZETIMIBE – SIMVASTATINA; VYTORIN 10/20 mg / EZETIMIBE – SIMVASTATINA; VYTORIN 10/40 mg / EZETIMIBE – SIMVASTATINA; VYTORIN 10/80 mg / EZETIMIBE - SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración:

COMPRIMIDOS 10 mg – 10 mg; 10 mg – 20 mg; 10 mg – 40 mg; 10 mg – 80 mg, respectivamente, aprobada por Certificado Nº 51.685 y Disposición Nº 5545/04, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 148 a 201 (prospectos) y 203 a 214 (rótulos).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5456/09 los prospectos autorizados por las fojas 148 a 165 y los rótulos autorizados por las fojas 203 a 206, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.685 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y

DISPOSICIÓN Nº 7097

entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-013944-11-7

DISPOSICIÓN Nº 7097

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....7..0..9..7... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.685 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5545/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004115-04-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 5456/09.-	Prospectos de fs. 148 a 201, corresponde desglosar de fs. 148 a

		165.-
Rótulos	Disposición N° 5545/09.-	Rótulos de fs. 203 a 214, corresponde desglosar de fs. 203 a 206.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.685 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ....., del mes de ..... 17 OCT 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-013944-11-7

DISPOSICIÓN Nº

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc

7097

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

VYTORIN®

EZETIMIBE / SIMVASTATINA

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

Comprimidos

INDUSTRIA SINGAPUR o ITALIA **VENTA BAJO RECETA**

FÓRMULA:

Cada comprimido de **VYTORIN®** para la administración oral contiene:

VYTORIN ®	10/10 mg	10/20 mg	10/40 mg	10/80 mg
Ezetimibe	10,00 mg	10,00 mg	10,00 mg	10,00 mg
Simvastatina	10,00 mg	20,00 mg	40,00 mg	80,00 mg
Lactosa monohidrato	58,23 mg	126,50 mg	262,90 mg	535,80 mg
Celulosa Microcristalina	15,00 mg	30,00 mg	60,00 mg	120,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	2,00 mg	4,00 mg	8,00 mg	16,00 mg
Croscarmellosa sódica	3,00 mg	6,00 mg	12,00 mg	24,00 mg
Ácido cítrico monohidrato	0,25 mg	0,50 mg	1,00 mg	2,00 mg
Butilhidroxianisol	0,02 mg	0,04 mg	0,08 mg	0,16 mg
Galato de propilo	0,005 mg	0,01 mg	0,02 mg	0,04 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg	3,00 mg	6,00 mg	12,00 mg

ACCION 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 del colesterol con mecanismos de acción complementarios. **VYTORIN** reduce el colesterol total (C-total) elevado, colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (C-LDL), Apolipoproteina B (Apo B), Triglicéridos (TG) y colesterol que no es HDL (C-No HDL), y aumenta el colesterol unido a lipoproteina de alta densidad (C-HDL) a través de una inhibición dual tanto de la absorción del colesterol como de su síntesis.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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 esteroles, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la absorción intestinal de colesterol y fitosteroles.
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 [^{14}C] colesterol sin producir efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o vitaminas liposolubles A y D.

Simvastatina:
Luego de la ingestión oral, simvastatina, una lactona inactiva, es hidrolizada en el hígado a la forma β-hidroxiácida correspondiente. Este es un metabolito principal y un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza un paso temprano que limita la velocidad de la biosíntesis del colesterol.
Simvastatina ha demostrado reducir las concentraciones normales y elevadas de C-LDL. El LDL se forma a partir de lipoproteinas de muy baja densidad (VLDL) y es catabolizado en su mayor parte por el receptor de LDL de alta afinidad.
El mecanismo para reducir el LDL de la simvastatina involucra tanto la reducción de las concentraciones de C-VLDL como la inducción del receptor de LDL, promoviendo así una reducción de la producción de LDL y un incremento de su catabolismo. Los niveles de Apo B también disminuyen en el tratamiento con simvastatina. Además, la simvastatina aumenta moderadamente C-HDL y reduce los TG plasmáticos. Como resultado de estos cambios, se reduce la relación C-total / C-HDL y C-LDL/C-HDL.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción:
Ezetimibe
Después de la administración oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se une extensamente a un 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 β-hidroxiácido en la circulación sanguínea luego de una dosis oral de simvastatina fue menor al 5% de la dosis, de acuerdo al primer paso hepático. Los principales metabolitos de la

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

simvastatina presentes en plasma humano son el β-hidroxiácido y 4 metabolitos activos adicionales.
En relación con el estado de ayuno, los perfiles plasmáticos de los inhibidores activos y totales no fueron afectados cuando la simvastatina se administró inmediatamente antes de una comida de prueba.

Distribución:
Ezetimibe
Ezetimibe y ezetimibe-glucurónido se ligan en un 99,7% y un 88 a 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Simvastatina
Tanto simvastatina como el β-hidroxiácido se unen a proteínas plasmáticas en un 95%.
La farmacocinética de dosis únicas y múltiples de simvastatina mostró que no se produce acumulación de la droga luego de múltiples dosis. En todos los estudios farmacocinéticos, la concentración plasmática máxima de inhibidores ocurrieron de 1,3 a 2,4 horas luego de la dosis.

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

Simvastatina
La simvastatina es una lactona inactiva que es hidrolizada *in vivo* a la forma β-hidroxiácida correspondiente, un potente inhibidor de la HMG-CoA Reductasa. La hidrólisis se da principalmente en el hígado, la velocidad de hidrólisis en el plasma humano es muy baja.
En el hombre, simvastatina es bien absorbida y sufre un extenso primer paso hepático. La extracción en el hígado es dependiente del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el sitio principal de su acción, con excreción subsecuente de equivalentes de droga en la bilis. Consecuentemente, la disponibilidad de la droga activa en la circulación sistémica es baja.
Luego de una inyección intravenosa del metabolito β-hidroxiácido, su vida media promedió las 1,9 horas.

Eliminación:
Ezetimibe
Luego de la administración de ^{14}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 radioactividad administrada se recuperaron en heces y orina, respectivamente, tras un período de recolección de 10 días. Después de 48 horas, no se registraron niveles detectables de radiactividad en plasma.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

INDICACIONES:

- *Hipercolesterolemia Primaria:*

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

- *Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HoFH):*

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

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

El rango posológico es de 10/10 mg/día a 10/80 mg/día. La dosis inicial usual recomendada es de 10/20 mg/día. Puede considerarse el inicio del tratamiento con 10/10 mg/día en los pacientes que requieran reducciones menos agresivas del LDL-C. Los pacientes en los que sea necesaria una reducción mayor del LDL-C (mayor del 55%) pueden comenzar el tratamiento con 10/40 mg/día. Al cabo de dos o más semanas de iniciada la administración o efectuada la titulación de **VYTORIN**, se pueden controlar los niveles de lípidos y ajustar la posología, de ser necesario.

Restricción de la dosis de 10/80 mg:
Debido al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, especialmente durante el primer año de tratamiento, la dosis de **VYTORIN** 10/80 mg sólo debe ser utilizada en pacientes que han estado tomando **VYTORIN** 10/80 mg crónicamente (por ejemplo, por 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular.
La dosis de 10/80 mg sólo es recomendada en pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no logren el objetivo del tratamiento con dosis menores y cuando los beneficios superen los potenciales riesgos. (Ver **PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis**)

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

Posología en pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota:
La dosis de **VYTORIN** recomendada en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 10/40 mg/día ó 10/80 mg/día, por la noche. La dosis de 10/80 mg de **VYTORIN** sólo se recomienda cuando los beneficios superen los potenciales riesgos. (Ver **CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiolisis**).
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.

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. Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo al objetivo de terapia recomendado.

Uso en niños menores a 10 años:
No se recomienda el tratamiento con **VYTORIN**.

Uso en pacientes de edad avanzada:
No es necesario realizar ajustes de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal:
En los pacientes con insuficiencia renal leve (TFG > 60ml/min/1.73m^2) no se requieren ajustes de la posología. Si se considera absolutamente necesario instituir el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min), las dosis superiores a 10/10 mg/día deben implementarse con precaución.

Co-administración con otros medicamentos:

VYTORIN debe administrarse dos o más horas antes, o cuatro o más horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

En pacientes que toman Amiodarona o Verapamilo concomitantemente con **VYTORIN**, la dosis de **VYTORIN** no debe superar los 10/20 mg/día.

En pacientes en tratamiento con Amlodipina o Diltiazem concomitante con **VYTORIN**, la dosis de **VYTORIN** no debe exceder los 10/40 mg/ día. (Ver **PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis** e **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**).

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de **VYTORIN** administrado con fibratos, a excepción del fenofibrato. Por lo tanto, la combinación de **VYTORIN** con otros fibratos que no sea fenofibrato debe ser descartada. (Ver **CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES, Miopatía y Rabdomiolisis** e **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**).

CONTRAINDICACIONES:

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

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

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

MIOPATÍA / RABDOMIOLISIS:

Tal como sucede con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, 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 rabdomiolisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, y raramente se han producido casos fatales. El riesgo de miopatía aumenta en presencia de niveles elevados de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Algunos factores predisponentes para el desarrollo de miopatia, incluyen: edad avanzada (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado y falla renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/ rabdomiólisis está relacionado con la dosis de simvastatina. En una base de datos de ensayos clínicos en los que 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, 24.747 (60%) de los 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 aproxi-

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goidentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

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

Todos los pacientes que inician tratamiento con VYTORIN, o cuya dosis de VYTORIN es aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía y deben informar rápidamente de cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con VYTORIN debe suspenderse inmediatamente si se diagnostica o se sospecha de miopatía. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK > 10 veces el límite superior de lo normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, al suspenderse inmediatamente el tratamiento, los síntomas musculares y el incremento de CK se resolvieron. Deben considerarse determinaciones periódicas de CK en pacientes que inician tratamiento con **VYTORIN** o cuya dosis se aumenta. También se recomiendan determinaciones periódicas de CK para pacientes que estén ajustando su dosis a 10/80 mg. Este monitoreo no asegura la prevención de miopatía.

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

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:

Como VYTORIN contiene simvastatina, el riesgo de miopatía / rabdomiolisis se ve incrementado por el uso concomitante de VYTORIN con las siguientes drogas:

Drogas contraindicadas:

- **Inhibidores potentes del CYP3A4:** Está contraindicado el uso concomitante con medicinas que posean un potencial efecto inhibitorio sobre CYP3A4 a dosis terapéuticas (Por Ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de proteasa para HIV o nefazodona). Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina 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)**

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Otras drogas:

- 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 FARMACOLOGICAS**)

- Bloqueantes de los canales cálcicos:

Verapamilo: La dosis de **VYTORIN** no debe exceder los 10/20 mg diarios en pacientes que reciban concomitantemente medicación con verapamilo. (Ver **INTERACCIONES FARMACOLOGICAS**)

Diltiazem y Amlodipina: en un estudio clínico, los pacientes en tratamiento concomitante con amlodipina o diltiazem y simvastatina 80 mg tuvieron un ligero incremento en el riesgo de miopatía. La dosis de **VYTORIN** no debe exceder los 10/40 mg diarios en pacientes que reciban concomitantemente medicación con amlodipina o diltiazem. (Ver **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**).

- Inhibidores moderados de CYP3A4: Los pacientes tomando medicinas con efecto inhibitorio moderado sobre CYP3A4 concomitantemente a **VYTORIN**, particularmente a altas dosis de **VYTORIN**, pueden presentar un riesgo incrementado de miopatía.

- Fenofibrato: En un estudio en el cual se coadministró **VYTORIN** 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día a 184 pacientes por hasta 12 semanas, no existieron reportes de miopatia. 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 miopatia cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas de duración, 411 pacientes recibieron simvastatina 20mg/día y fenofibrato 160mg/día, la coadministracion 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 hipolipemiante alternativa (**Ver EFECTOS ADVERSOS** y el Prospecto del fenofibrato).

- Otros fibratos: No ha sido estudiada la seguridad y eficacia de **VYTORIN** administrado con otros fibratos que no sean fenofibrato. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de **VYTORIN** y fibratos, excepto fenofibrato. El uso de gemfibrozil esta contraindicado. (Ver **CONTRAINDICACIONES**)

- Ácido Fusídico: En los pacientes en tratamiento concomitante con ácido fusídico y **VYTORIN** el riesgo de miopatía puede tener un incremento. Los pacientes que estén tratados concomitantemente con ácido fusídico y **VYTORIN** deben ser monitoreados. Se puede considerar la suspensión temporaria del tratamiento con **VYTORIN**. (Ver **INTERACCIONES FARMACOLOGICAS, otras interacciones medicamentosas** y **FARMACOCINÉTICA**).

- Niacina (≥ 1 g/día): Casos de miopatía/rabdomiólisis han sido observados con la coadministración de simvastatina con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

En un estudio doble ciego actualmente en curso realizado en China, Inglaterra y Escandiavia, un análisis preliminar del comité independiente de seguimiento de seguridad reveló que la incidencia de miopatía entre aproximadamente 4700 pacientes ingleses / escandinavos tratados con Niacina de liberación prolongada / Laropiprant 2 g/40 mg coadministrado con simvastatina 40 mg ó ezetimibe/simvastatina 10/40 mg es similar a la incidencia global de 0,08% reportado en la información de prescripción de simvastatina 40mg. Sin embargo, en aproximadamente 3.900 pacientes chinos en el mismo tratamiento, la incidencia es más alta que la esperada (aproximadamente 0,9%). El riesgo de miopatía no aumentó entre 8.600 pacientes chinos, ingleses o escandinavos en el grupo control (placebo más simvastatina 40 mg ó ezetimibe/simvastatina 10/40 mg).
Dado que la incidencia de miopatia es mayor que la esperada en pacientes chinos, se debe tener precaución cuando se trata a estos pacientes con niacina en dosis modificadoras de lipidos (≥ 1g/día) o productos conteniendo niacina coadministrado con **VYTORIN**, (particularmente dosis de 10/40 mg o más).
Como el riesgo de miopatia con estatinas está relacionado a la dosis, el uso de **VYTTORIN** 10/80 mg con dosis modificadoras de lipidos (≥ 1 g/día) de niacina o productos conteniendo niacina no es recomendado en pacientes chinos. Se desconoce si existe un riesgo incrementado de miopatía con la coadminstración en otros pacientes asiáticos. (Ver **INTERACCIONES FARMACOLOGICAS**).

- Anticoagulantes:

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

ENZIMAS HEPÁTICAS:
En los ensayos controlados de coadministración, en los pacientes que recibían ezetimibe con simvastatina se observaron elevaciones sucesivas de las transaminasas (≥ 3 veces el LSN) (ver **REACCIONES ADVERSAS**).
Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con **VYTORIN** y, de ahí en adelante, cuando resulte clínicamente indicado. Los pacientes que sean titulados hasta 10/80 mg deben someterse a un análisis adicional antes de la titulación, a los 3 meses de haber aumentado la dosis hasta 10/80 mg, y periódicamente con posterioridad (por ejemplo, cada seis meses) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar especial atención a los pacientes que desarrollen niveles elevados de transaminasas séricas. En dichos pacientes se deben repetir de inmediato las mediciones, y luego realizarlas con mayor frecuencia. Si los niveles de transaminasas muestran evidencias de progresión, particularmente si se elevan 3 veces el LSN y persisten, se debe discontinuar el medicamento. . La ALAT puede provenir del músculo, por lo tanto un valor de ALAT elevado junto a CK puede indicar miopatía (Ver **PRECAUCIONES, Miopatía /Rabdomilolisis**).
VYTORIN debe utilizarse con precaución en los pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o cuentan con antecedentes de enfermedad hepática. Las patologías hepáticas activas o las elevaciones de transaminasas persistentes o inexplicadas constituyen contraindicaciones para el uso de **VYTORIN**.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA:
Debido a que no se conocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda el empleo de **VYTORIN** en estos

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

pacientes.

USO EN EMBARAZO:
La ateroesclerosis es un proceso crónico, y comúnmente la discontinuación de las drogas hipolipemiantes durante el embarazo tendría un impacto mínimo sobre el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria.
VYTORIN:
VYTORIN está contraindicado durante el embarazo.

Simvastatina:
No se ha establecido la seguridad de simvastatina en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados con simvastatina en mujeres durante la gestación. Luego de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en raras ocasiones se recibieron comunicaciones de anomalías congénitas. Sin embargo, en un análisis de aproximadamente 200 embarazos expuestos durante el primer trimestre a simvastatina o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estrechamente relacionado con ella), cuyo seguimiento se realizó en forma prospectiva, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la observada en la población general. Esta cantidad de embarazos resultó estadísticamente suficiente como para excluir un incremento de 2,5 veces o mayor en las anomalías congénitas con respecto a la incidencia previa disponible.
Si bien no existe ninguna evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que recibieron simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado con ella difiere de la observada en la población general. El tratamiento matemo con simvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, un precursor de la biosíntesis de colesterol. Por tal motivo, **VYTORIN** no debe utilizarse en las mujeres embarazadas, en las mujeres que traten de quedar embarazadas o en las que se sospeche un embarazo. El tratamiento con **VYTORIN** debe suspenderse durante todo el curso del embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Ezetimibe:
No se dispone de ningún dato clínico sobre la exposición a ezetimibe durante la gestación.
Cuando ezetimibe se administró en combinación con simvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas gestantes. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

maduración sexual en los varones y mujeres adolescentes, o algún efecto sobre la duración del ciclo menstrual en las niñas. **VYTORIN** no ha sido estudiado en pacientes menores de 10 años de edad o en niñas que no hayan tenido su menstruación.

USO EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA:
Dado que la edad avanzada (≥ 65 años) es un factor predisponerte para desarrollar miopatía, **VYTORIN** debe ser prescripto con precaucion en pacientes añosos. En un estudio clínico de pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día, los pacientes mayores a 65 años tuvieron un riesgo incrementado de miopatía comparado con pacientes menores a 65 años.

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

DROGAS CONTRAINDICADAS:

Está contraindicado el uso concomitante con las siguientes drogas:

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

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

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes con trasplante renal con aclaramiento de creatinina > 50 ml/min sobre una dosis estable de ciclosporina, una única dosis de 10 mg de ezetimibe aumentó 3,4 veces (rango de 2,3 a 7,9 veces) el AUC promedio de ezetimibe total en comparación con una población control sanas de otro estudio (N=17). En un estudio diferente, un paciente con trasplante renal e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 13,2 ml/min/1.73 m^2) 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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

única de 100 mg de ciclosporina en el día 7 resultó en un incremento medio del 15% del AUC de ciclosporina en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola (Ver **CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis**)

Otras interacciones farmacológicas:

Fenofibrato: En un estudio clínico, en el cual se coadministró **VYTORIN** 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día en 184 pacientes durante 12 semanas, no hubo reportes de miopatía y ningún paciente experimentó eventos relacionados con la vesícula biliar. (Ver **PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiólisis**).
En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato aumentó las concentraciones totales de ezetimibe aproximadamente 1,5 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo. La seguridad y eficacia de ezetimibe coadministrada con fenofibrato han sido evaluadas en un estudio clínico (ver **EFECTOS ADVERSOS**).

Otros fibratos: La seguridad y eficacia de **VYTORIN** administrado con fibratos, excepto fenofibrato, no han sido estudiados. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis promoviendo colelitiasis.
La coadministración de ezetimibe con otros fibratos no ha sido estudiada. En un estudio preclínico en perros, ezetimibe aumentó el colesterol en la vesícula biliar. A pesar de que la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos sea desconocida, no se recomienda la administración conjunta de **VYTORIN** con fibratos, excepto fenofibrato, hasta que el uso en pacientes sea estudiado.

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

Bloqueadores de los canales de calcio: El riesgo de miopatia/rabdomiolisis se incrementa por la administración concomitante de verapamilo, diltiazem o amlodipina. (Ver **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINSITRACION** y **PRECAUCIONES Miopatia/rabdomiolisis**).

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.

Inhibidores moderados de CYP3A4: Los pacientes que estén tomando medicinas con efecto inhibitorio moderado sobre CYP3A4 concomitantemente a **VYTORIN**, particularmente a altas dosis, pueden presentar un riesgo incrementado de miopatía

Acido fusídico: En los pacientes tratados con ácido fusídico a los que se agrega en forma concomitante **VYTORIN**, se puede incrementar el riesgo de miopatía. (ver **PRECAUCIONES, Miopatía/ Rabdomiolisis**).

Niacina: en un estudio de 15 adultos sanos, el uso concomitante de **VYTORIN** (10/20 mg diarios por 7 días) causo un pequeño incremento en el AUC promedio de Niacina (22%) y de acido nicotinúrico

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

(19%), administrados como ácido nicotínico, comprimidos de liberación prolongada (1000 mg por 2 días y 2000 mg por 5 días luego de un desayuno bajo en grasas). En el mismo estudio, la administración concomitante de acido nicotínico en comprimidos de liberación prolongada, incrementó levemente el AUC medio de ezetimibe (9%), ezetimibe total (26%) y simvastatina en su forma de ácido (35%). Estos incrementos no son considerados clínicamente significativos. (Ver **PRECAUCIONES, Miopatia/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 de los pacientes que tomen esta combinación.

Otras interacciones:
El jugo de pomelo contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden incrementar los niveles plasmáticos de las drogas metabolizadas por CYP3A4. El efecto del consumo habitual (un vaso diario de 250 ml) es mínimo (13% de incremento de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma, medida a través de área bajo la curva de concentración-tiempo) y sin relevancia clínica. Sin embargo, el consumo de grandes cantidades (más de 1 litro diario), aumenta significativamente los niveles de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con simvastatina, y debe evitarse mientras dure el tratamiento con **VYTORIN** (ver **PRECAUCIONES, Miopatía / Rabdomiolisis**).

Anticoagulantes: En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, simvastatina en dosis de 20-40 mg/día potenció ligeramente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, informado como Relación Internacional Normalizada (RIN), aumentó desde un nivel basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios realizados en voluntarios y en pacientes, respectivamente. En los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe determinarse antes de comenzar con la administración de **VYTORIN**, y lo suficientemente frecuente durante la etapa temprana del tratamiento para garantizar que no se produzca una alteración significativa del mismo. Una vez que se ha documentado un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina se pueden controlar a los intervalos usualmente recomendados para los pacientes en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de **VYTORIN** se modifica o se discontinúa la terapia, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no estuvo asociado con sangrado, ni con cambios en el tiempo de protrombina en los pacientes que no recibían anticoagulantes.
La administración concomitante de ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de 12 hombres voluntarios sanos. Hubo reportes en la etapa post-comercialización de incrementos en el Rango Normatizado Internacional en pacientes en quienes se agregó ezetimibe a la warfarina o la fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tratados con otras medicaciones. (Ver **PRECAUCIONES**).
El efecto de **VYTORIN** sobre el tiempo de protrombina no ha sido estudiado.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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 (≥1/100, <1/10) o infrecuentes (≥1/1000, <1/100) relacionadas con la droga, en los pacientes que recibían **VYTORIN** (n=2.404) y con una incidencia mayor que placebo (N= 1.340):

- Investigaciones:

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

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

- Trastornos del Sistema nervioso:

Infrecuentes: mareos, dolor de cabeza

- Trastornos gastrointestinales:

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

- Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo:

Infrecuentes: prurito, rash.

- Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueleticos:

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

- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Infrecuentes: astenia, fatiga, malestar, edema periférico.

- Trastornos psiquiátricos:

Infrecuentes: alteraciones del sueño

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

- Investigaciones:

Frecuentes: incrementos en ALAT y/o ASAT

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

- Trastornos del Sistema nervioso:

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Infrecuentes: dolor de cabeza, parestesia

- Trastornos gastrointestinales:

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

- Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo:

Infrecuentes: prurito, rash, urticaria

- Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueleticos:

Frecuentes: mialgia

Infrecuentes: artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor muscular, 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 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 **POSOLOGIA FORMA DE ADMINISTRACION, Uso pediátrico**)

Experiencias en el período de Post-comercialización:

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

Investigaciones: pruebas de función hepática alteradas

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

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica, pérdida de memoria

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

Trastornos gastrointestinales: constipación, pancreatitis, gastritis.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

Trastornos musculoesqueleticos y del tejido conectivo: calambres musculares, miopatia/rabdomiolisis (Ver **PRECAUCIONES**).

Trastornos metabólicos y nutricionales: disminución del apetito.

Trastornos vasculares: sofocos, hipertensión.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor

Trastornos hepatibiliares: hepatitis / ictericia, falla hepática, colelitiasis, colecistitis.

Trastornos del sistema reproductor: disfunción eréctil

Trastornos psiquiátricos: depresión.

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

Ezetimibe en uso concomitante con fenofibrato:
En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con hiperlipidemia mixta, se trataron 625 pacientes en un período de hasta 12 semanas y 576 hasta un año. Este estudio no fue diseñado para comparar eventos infrecuentes entre grupos de tratamiento. El rango de incidencia (95% CI) para los incrementos de importancia clínica (>3 x el límite superior normal, consecutivo) de la transaminasa sérica fue de 4,5% (1,9, 8,8) y 2,7% (1,2, 5,4) para la administración de fenofibrato solo, y la co-administración de ezetimibe y fenofibrato respectivamente, ajustado según la exposición al tratamiento. Los correspondientes rangos de incidencia de colesistectomía fueron de 0,6% (0,0, 3,1) y 1,7% (0,6, 4,0) para fenofibrato solo, y la co-administración de ezetimibe y fenofibrato respectivamente. (Ver **PRECAUCIONES**). No se observaron elevaciones de la CPK > a 10 x el límite superior normal en ninguno de los grupos de tratamiento en este estudio.
Valores de laboratorio:
En los ensayos clínicos controlados de co-administración, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST ≥ 3 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 interrupción del tratamiento como con la continuación del mismo (ver **PRECAUCIONES**).
Se observaron elevaciones clínicamente importantes de la creatinquinasa (≥10 el LSN) en 0,2% de los pacientes tratados con **VYTORIN**.

SOBREDOSIFICACION:
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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

(DL_{50}) oral estimada para ambas especies fue ezetimibe ≥1.000 mg/kg / simvastatina ≥1.000 mg/kg.

Ezetimibe:
En los estudios clínicos, la administración de ezetimibe 50 mg/día a 15 sujetos sanos durante un máximo de 14 días, de 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un máximo de 56 días y de 40 mg/día a 27 pacientes con sitosterolemia homocigotica por 26 semanas , por lo general fue bien tolerada.
Se informaron unos pocos casos de sobredosis; la mayoría no estuvo asociada con reacciones adversas. Las experiencias adversas informadas no fueron graves.

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247
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. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y EFECTOS COLATERALES SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 51.685
Última revisión ANMAT: ...

17
MERCK SHARP & DOHME Arg. Inc.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

NOMBRE Y TITULO DEL DIRECTOR TÉCNICO: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

---

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

Fabricado por:

MSD TECHNOLOGY SINGAPORE PTE LTD.
21, Tuas South Avenue 6,
SINGAPORE 637766, Singapur

Fabricado por:

MERCK SHARP & DOHME (Italia) S.p.A.
Via Emilia 21,
27100 Pavia, Italia

WPC-VYT-T-062011

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

PROYECTO DE RÓTULO

VYTORIN®

EZETIMIBE / SIMVASTATINA, MSD

10/ 10 mg

30 Comprimidos *

INDUSTRIA SINGAPUR o ITALIA **VENTA BAJO RECETA**

FÓRMULA:
Cada comprimido de **VYTORIN®** contiene:

Ezetimibe ..... 10 mg
Simvastatina ..... 10 mg
Lactosa monohidrato, Celulosa Microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, Croscarmellosa sódica, Ácido cítrico monohidrato, Butilhidroxianisol, Galato de propilo, Estearato de magnesio.....c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
Ver Prospecto Interno.

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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 51.685

NOMBRE Y TÍTULO DEL DIRECTOR TÉCNICO: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

Fabricado por:
MSD TECHNOLOGY SINGAPORE PTE LTD.
21, Tuas South Avenue 6, SINGAPORE 637766,
Singapur

Fabricado por:
MERCK SHARP & DOHME (Italia) S.p.A.
Via Emilia 21, 27100 Pavia, Italia

Lote: ... Vto.: ...

* NOTA: Mismo texto para 10, 14, 15, 20, 28, 50 y 60 comprimidos.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastian Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

7097 R Restricted Confidential limited access

204

PROYECTO DE RÓTULO

VYTORIN®

EZETIMIBE / SIMVASTATINA, MSD

10/ 20 mg

30 Comprimidos *

INDUSTRIA SINGAPUR o ITALIA **VENTA BAJO RECETA**

FÓRMULA:
Cada comprimido de **VYTORIN®** contiene:

Ezetimibe ..... 10 mg
Simvastatina ..... 20 mg
Lactosa monohidrato, Celulosa Microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, Croscarmellosa sódica, Ácido cítrico monohidrato, Butilhidroxianisol, Galato de propilo, Estearato de magnesio.....c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
Ver Prospecto Interno.

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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 51.685

NOMBRE Y TÍTULO DEL DIRECTOR TÉCNICO: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

---

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

Fabricado por:
MSD TECHNOLOGY SINGAPORE PTE LTD.
21, Tuas South Avenue 6, SINGAPORE 637766,
Singapur

Fabricado por:
MERCK SHARP & DOHME (Italia) S.p.A.
Via Emilia 21, 27100 Pavia, Italia

Lote: ... Vto.: ...

* NOTA: Mismo texto para 10, 14, 15, 20, 28, 50 y 60 comprimidos.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

7095

Restricted
Confidential
limited access

205

PROYECTO DE RÓTULO

VYTORIN®

EZETIMIBE / SIMVASTATINA, MSD

10/ 40 mg

30 Comprimidos *

INDUSTRIA SINGAPUR o ITALIA **VENTA BAJO RECETA**

FÓRMULA:
Cada comprimido de **VYTORIN®** contiene:

Ezetimibe ..... 10 mg
Simvastatina ..... 40 mg
Lactosa monohidrato, Celulosa Microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, Croscarmellosa sódica, Ácido cítrico monohidrato, Butilhidroxianisol, Galato de propilo, Estearato de magnesio.....c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
Ver Prospecto Interno.

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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 51.685

NOMBRE Y TÍTULO DEL DIRECTOR TÉCNICO: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

---

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

Fabricado por:
MSD TECHNOLOGY SINGAPORE PTE LTD.
21, Tuas South Avenue 6, SINGAPORE 637766,
Singapur

Fabricado por:
MERCK SHARP & DOHME (Italia) S.p.A.
Via Emilia 21, 27100 Pavia, Italia

Lote: ... Vto.: ...

* NOTA: Mismo texto para 10, 14, 15, 20, 28, 50 y 60 comprimidos.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

7097 Restricted Confidential Limited access

206

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

PROYECTO DE RÓTULO

VYTORIN®

EZETIMIBE / SIMVASTATINA, MSD

10/ 80 mg

30 Comprimidos *

INDUSTRIA SINGAPUR o ITALIA **VENTA BAJO RECETA**

FÓRMULA:
Cada comprimido de **VYTORIN®** contiene:

Ezetimibe ..... 10 mg
Simvastatina ..... 80 mg
Lactosa monohidrato, Celulosa Microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, Croscarmelosa sódica, Ácido cítrico monohidrato, Butilhidroxianisol, Galato de propilo, Estearato de magnesio.....c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
Ver Prospecto Interno.

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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 51.685

NOMBRE Y TÍTULO DEL DIRECTOR TÉCNICO: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

Fabricado por:
MSD TECHNOLOGY SINGAPORE PTE LTD.
21, Tuas South Avenue 6, SINGAPORE 637766,
Singapur

Fabricado por:
MERCK SHARP & DOHME (Italia) S.p.A.
Via Emilia 21, 27100 Pavia, Italia

Lote: ... Vto.: ...

* NOTA: Mismo texto para 10, 14, 15, 20, 28, 50 y 60 comprimidos.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436