



Merck Sharp & Dohme Argentina
(Inc.)
A subsidiary of Merck & Co., Inc.,
Whitehouse Station, NJ, U.S.A
Av. Del Libertador 1406 / 10
B1638GN Vicente López –
Buenos Aires
Tel: (54 11) 4796 -8271

Estimado Doctor:

El 20 de Noviembre de 2010, fueron presentados los resultados de SHARP (**Study of Heart and Renal Protection - Estudio de Protección Cardíaca y Renal**) durante la Semana Renal, en la reunión anual de la Sociedad Americana de Nefrología. Merck Sharp & Dohme (MSD) le proporciona un resumen de los resultados de este estudio.

Diseño del Estudio

SHARP fue un estudio clínico, controlado con placebo, doble ciego, diseñado para evaluar el uso de VYTORIN (ezetimiba/simvastatina) 10/20 mg diariamente en pacientes con enfermedad renal crónica sobre la incidencia de primeros eventos vasculares mayores (definidos como infarto de miocardio no fatal o muerte cardíaca, accidente vascular cerebral, o revascularización) durante un periodo de 4 años.

SHARP incluyó un total de 9438 pacientes, un tercio de los cuales eran pacientes en terapia de diálisis para enfermedad renal en etapa final al momento del ingreso. Los pacientes con un historial previo de infarto de miocardio o de un procedimiento de revascularización fueron excluidos del estudio. En la aleatorización, el colesterol LDL promedio de todos los pacientes incluidos en SHARP fue de 108 mg/dl.

Los pacientes fueron asignados al azar en una relación de 4:4 para recibir VYTORIN 10/20 diariamente versus placebo versus simvastatina 20 mg sola (con el propósito de evaluar la seguridad del fármaco). Después de un año, los pacientes asignados inicialmente a simvastatina sola fueron reasignados aleatoriamente ya sea a VYTORIN 10/20 diariamente o placebo para el resto del periodo de estudio. Los pacientes tuvieron seguimiento durante un promedio de 4.9 años.

Resultados del Estudio

Punto Final Primario Especificado por Protocolo

- El punto final primario especificado por protocolo del estudio fue diseñado para comparar los efectos de VYTORIN 10/20 versus placebo sobre eventos vasculares mayores entre aquellos aleatorizados inicialmente para recibir VYTORIN o placebo. En este análisis, VYTORIN 10/20 mg redujo los eventos vasculares mayores en 16.1% comparado con placebo (P=0.0010). En el grupo que recibió VYTORIN (n=4,193), 15.2% de los pacientes tuvo un evento vascular mayor comparado con 17.9% de pacientes que toman placebo (n=4,191).
- Sírvase notar que el punto final primario especificado por protocolo no incluyó a los pacientes que fueron originalmente aleatorizados a la rama de simvastatina sola.

- En la población total de pacientes del estudio, la cual incluyó a pacientes quienes tomaron simvastatina sola durante el primer año y fueron aleatorizados ya sea a VYTORIN o placebo, VYTORIN 10/20 mg redujo los primeros eventos vasculares mayores en 15.3% comparado con placebo ($P=0.0012$). El índice de eventos vasculares mayores en pacientes que toman VYTORIN ($n=4,650$), fue de 15.1% comparado con 17.6% de pacientes que toman placebo ($n=4,620$).

Análisis Estadístico Adicional de Eventos Ateroscleróticos Mayores

- Adicionalmente, antes del final del estudio, el Comité Directivo independiente del SHARP determinó que el “resultado clave” más relevante debía ser los eventos ateroscleróticos mayores, definidos como la combinación de infarto de miocardio, muerte coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, o cualquier procedimiento de revascularización (esto es, la exclusión de muertes cardíacas no coronarias y accidente cerebrovascular confirmado como hemorrágico). (El punto fundamental del Comité Directivo y el plan estadístico se abordan en un documento publicado on line en el American Heart Journal 1).
- En el análisis, VYTORIN 10/20 mg también redujo los primeros eventos ateroscleróticos mayores en 16.5%, en comparación con el placebo ($P=0.0022$). El índice de los primeros eventos ateroscleróticos mayores en pacientes que tomaban VYTORIN ($n=4,650$) fue de 11.3%, en comparación con 13.4% de los pacientes que tomaban placebo ($n=4,620$).

Análisis de Seguridad Pre-Especificada

- En general, el perfil de seguridad de VYTORIN 10/20 mg en este estudio fue consistente con el perfil que se describe en la información para prescribir aprobada actual.
- VYTORIN fue comparable al placebo para los siguientes análisis pre-especificados:
 - Incidencia de cáncer (9.4% de pacientes que están tomando VYTORIN versus 9.5% de pacientes que están tomando placebo [$P=0.89$])
 - Mortalidad debida a cáncer (3.2% de pacientes que están tomando VYTORIN versus 2.8% de pacientes que están tomando placebo [$P=0.20$])
 - Incidencia de CK >10 x pero ≤ 40 x ULN (0.4% para VYTORIN vs. 0.3% para el placebo)
 - Incidencia de CK >40 x ULN (0.1% en cada grupo)
 - Incidencia de hepatitis (0.5% para VYTORIN versus 0.4% para el placebo)
 - Incidencia persistentemente elevada de ALT/AST >3 x ULN (0.6% en cada grupo)
 - Complicaciones de cálculos biliares (1.8% para VYTORIN versus 1.6% para el placebo)
 - Otras hospitalizaciones por cálculos biliares (0.5% para VYTORIN vs. 0.6% para el placebo)
 - Pancreatitis sin cálculos biliares (0.3% para VYTORIN versus 0.4% para el placebo)

Resultados de Lípidos

- En el primer año de la prueba, VYTORIN 10/20 mg disminuyó el colesterol LDL en 40% en comparación con el placebo, mientras que la simvastatina 20 mg disminuyó el colesterol LDL en 28% versus placebo; la reducción que logró VYTORIN fue 30% mayor que la lograda con simvastatina sola. Después de dos años y medio de tratamiento, que fue aproximadamente la mitad del estudio,

VYTORIN disminuyó el colesterol LDL en 32 mg/dl, ó 30% desde la línea basal, en comparación con el placebo.

- Los investigadores observaron que la reducción en eventos vasculares mayores y en eventos ateroscleróticos mayores basada en la reducción de colesterol LDL lograda con VYTORIN en SHARP fue consistente con la reducción esperada de los resultados basados en el meta-análisis de *Cholesterol Treatment Trialists* publicado recientemente (CTT) de estudios en estatinas a gran escala. El análisis del CTT examinó la relación entre disminución de colesterol LDL y menores índices de eventos cardiovasculares (publicado en *The Lancet on line*ⁱ),

VYTORIN no está indicado para reducir los eventos vasculares mayores o los eventos ateroscleróticos en pacientes con enfermedad renal crónica.

Información importante acerca de VYTORIN

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 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.
® Marca Registrada de MSP Singapore Company, LLC

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HoFH):

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

VYTORIN contiene ezetimiba y simvastatina. La simvastatina (20 – 40 mg) ha demostrado que reduce la frecuencia de eventos cardiovasculares. Un efecto benéfico de VYTORIN o ezetimiba sobre el estado de enfermedad cardiovascular y la mortandad aún no ha sido demostrado.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a ezetimiba, simvastatina, o a cualquiera de los excipientes
- Embarazo y lactancia
- Enfermedad hepática activa o elevación persistente inexplicable en transaminasas de suero.
- Administración concomitante de inhibidores CYP3A4 potentes (p. ej., itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de VIH proteasa y nefazodona).

PRECAUCIONES

Miopatía/Rabdomiolisis: la simvastatina, al igual que otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, provoca ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor muscular, sensibilidad o debilidad con niveles de CK por arriba de 10 X ULN. La miopatía algunas veces toma la forma de Rabdomiolisis con o sin falla renal aguda secundaria a

mioglobulinuria, y muy raramente han ocurrido muertes. El riesgo de miopatía se incrementa debido a altos niveles de actividad inhibidora de HMG-CoA reductasa en plasma.

Los pacientes con dolor muscular, debilidad o calambres mientras reciben tratamiento con VYTORIN deben tener sus niveles de CK medidos. Si es descubierto que los niveles de CK, en ausencia de ejercicio extenuante, están significativamente elevados (>5 X ULN) o si se sospecha de miopatía por cualquier otra razón, la terapia con VYTORIN debe ser discontinuada.

Todos los pacientes que inician la terapia con VYTORIN, o cuya dosis de VYTORIN ha sido incrementada, deben ser aconsejados acerca del riesgo de miopatía y avisados de reportar inmediatamente cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicable. Se debe tener precaución en pacientes con factores de pre-disposición para Rabdomiolisis.

Enzimas hepáticas: En pruebas de co-administración controladas en pacientes que reciben ezetimiba con simvastatina, han sido observadas elevaciones de transaminasa consecutivas (≥ 3 X ULN). Se recomienda que se realicen pruebas de funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con VYTORIN y de ahí en adelante cuando sea indicado clínicamente. Los pacientes determinados a ajuste de dosis de 10/80 mg deben recibir una prueba adicional antes de ajustar la dosis, 3 meses después del ajuste de dosis de 10/80 mg, y periódicamente de ahí en adelante (p. ej., semi-anualmente) durante el primer año del tratamiento.

Se debe poner especial atención a los pacientes quienes desarrollan niveles elevados de transaminasa en suero. VYTORIN debe ser discontinuado si los niveles de transaminasa muestran evidencia de avance, en particular si se elevan a 3 X ULN y son persistentes.

En pruebas de co-administración, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes en transaminasas en suero (ALT y/o AST ≥ 3 X ULN, consecutiva) fue de 1.7 por ciento para pacientes tratados con VYTORIN. Estas elevaciones generalmente fueron asintomáticas, no relacionadas con colestasis, y regresaron a la línea basal después de suspender la terapia o con tratamiento continuo.

Insuficiencia Hepática: VYTORIN no es recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (calificación Child-Pugh de 7 a 9) o severa (calificación Child-Pugh de >9).

Fibratos: No es recomendada la co-administración de VYTORIN y fibratos.

La terapia con VYTORIN debe ser detenida temporalmente unos cuantos días antes de cirugía mayor electiva y cuando cualquier condición médica o quirúrgica se imponga.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Evite el jugo de toronja. Los pacientes tratados de manera concomitante con ácido fusídico y VYTORIN deben ser monitoreados de cerca, y puede ser considerada la suspensión temporal de VYTORIN.

Ver las secciones de **Contraindicaciones** y **Posología y Administración** para interacciones de fármaco importantes que pueden predisponer a miopatía/rabdomiolisis.

EFFECTOS COLATERALES

En pruebas clínicas, los eventos adversos comunes ($\geq 1/100$, $<1/10$) con VYTORIN fueron ALT y/o AST incrementada, CK sanguíneo incrementado, y mialgia.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El nivel de C-LDL del paciente, el estado de riesgo de cardiopatía coronaria, y la respuesta a la terapia actual de disminución de colesterol, deben ser considerados al iniciar la terapia o al ajustar la dosis. VYTORIN debe ser ingerido como una sola dosis en la tarde, con o sin alimentos, y una dieta continua adecuada de disminución de lípidos.

- El rango de dosificación es 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día.
- La dosis típica es de 10/20 mg/día o 10/40 mg/día.
- La dosis de 10/80-mg se recomienda sólo en pacientes con hipercolesterolemia y alto riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Los ajustes de dosificación deben ser hechos a intervalos de no menos de 4 semanas, si son necesarios.

La dosificación de VYTORIN debe ocurrir ya sea ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrador de ácido biliar.

En pacientes que toman ciclosporina o danazol de manera concomitante con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe exceder 10/10 mg/día.

En pacientes que toman amiodarona, verapamil, o dosis de disminución de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina de manera concomitante con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe exceder 10/20 mg/día a menos que sea probable que el beneficio clínico sobrepase al riesgo incrementado de miopatía y rabdomiolisis.

Se debe tener precaución al tratar pacientes Chinos con VYTORIN (en particular dosis de 10/40 mg o más altas) co-administradas con dosis de modificación de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina, y VYTORIN 10/80 mg con niacina (≥ 1 g/día) no es recomendado en pacientes Chinos.

En pacientes que toman diltiazem de manera concomitante con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe exceder 10/40 mg/día menos que sea probable que el beneficio clínico sobrepase al riesgo incrementado de miopatía y rabdomiolisis.

No es necesario ajuste de dosis de VYTORIN en pacientes con insuficiencia hepática leve (calificación de Child-Pugh 5 a 6) o insuficiencia renal leve a moderada. Si es necesario el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min), las dosis por arriba de 10/10 mg/día deben ser implementadas de manera cautelosa.

VYTORIN no es recomendado para ser usado en niños.

Para más información acerca de indicaciones, contra-indicaciones, precauciones, y efectos indeseables, sírvase consultar la Información para prescripción completa.

Alfredo Wilkinson
Director Médico
MSD Argentina

SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *American Heart Journal*. (Available online September 20, 2010; <http://www.ahjonline.com/>)

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. (Available online November 9, 2010; <http://www.thelancet.com/>)

VYTORIN es una marca comercial de MSP Singapore Company, LLC.

VYTORIN[®] 10/10 - 10/20 - 10/40 - 10/80 mg
EZETIMIBE / SIMVASTATIN
Comprimidos

INDUSTRIA SINGAPUR o ITALIA

VENTA BAJO RECETA

ACCION TERAPÉUTICA:

VYTORIN[®] (ezetimibe / simvastatin) 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.

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 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.

® Marca Registrada de MSP Singapore Company, LLC

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HoFH):

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

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

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.

Co-administración con Fenofibrato:

Cuando se administre en forma concomitante con fenofibrato, la dosis recomendada de **VYTORIN** es de 10/10 mg/día o 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. 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 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 moderada 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 los pacientes que reciben ciclosporina o danazol concomitantemente con **VYTORIN**, la dosis de **VYTORIN** no debe exceder de 10/10 mg/día (ver **PRECAUCIONES, Miopatía / Rabdomiolisis e Interacciones farmacológicas**).

En los pacientes que reciben amiodarona o verapamilo en forma concomitante con **VYTORIN**, la dosis de **VYTORIN** no debe exceder de 10/20 mg/día (ver **PRECAUCIONES, Miopatía / Rabdomiolisis e Interacciones farmacológicas**).

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

Cuando se administra en forma concomitante simvastatin y fibratos (especialmente gemfibrozil), se incrementa el riesgo de miopatía. Por lo tanto, y aunque no está recomendado, si **VYTORIN** se indica en forma concomitante con gemfibrozil, la dosis no debe exceder los 10/10 mg/día. (ver

PRECAUCIONES, Miopatía/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.

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, simvastatin 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 rhabdomiolisis 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.

- **Como VYTORIN contiene simvastatin, el riesgo de miopatía / rhabdomiolisis se ve incrementado por el uso concomitante de VYTORIN con los siguientes agentes:**

Inhibidores potentes de CYP3A4: por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del HIV, o nefazodona, particularmente con dosis altas de VYTORIN (ver **Interacciones farmacológicas**).

Otras drogas:

Gemfibrozil y otros fibratos, o una dosis ≥ 1 g/día de niacina, particularmente con dosis altas de VYTORIN. En un estudio de co-administración de VYTORIN 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, en 184 pacientes en un periodo de hasta 12 semanas, no se reportaron casos de miopatía. (ver **Interacciones farmacológicas).**

Ciclosporina o danazol particularmente con dosis altas de VYTORIN (ver **Interacciones farmacológicas).**

Amiodarona o verapamilo con dosis altas de VYTORIN (ver **Interacciones farmacológicas).** En un ensayo clínico en curso se informó miopatía en el 6% de los pacientes que recibían simvastatin 80 mg y amiodarona.

Diltiazem: Los pacientes tratados con diltiazem que reciben concomitantemente VYTORIN 10/80 mg presentan un ligero incremento en el riesgo de miopatía. En los estudios clínicos, el riesgo de miopatía en los pacientes que recibían simvastatin 40 mg con diltiazem fue similar al de los pacientes que recibían simvastatin 40 mg sin diltiazem (ver **Interacciones farmacológicas**).

Acido fusídico: En los pacientes en que se utilice en forma concomitante acido fusídico y VYTORIN, se puede producir un incremento del riesgo de miopatía. (ver **Interacciones farmacológicas**).

- **Así como ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía / rhabdomiolisis está relacionado con la dosis de simvastatin.** En una base de datos de estudios clínicos en la cuál 41.050 pacientes fueron tratados con simvastatin, 24.747 de ellos (aproximadamente el 60 %) tratados por al menos 4 años, la incidencia de miopatía, fue de aproximadamente 0,02%, 0,08% y 0,53% con 20, 40 y 80 mg/día respectivamente. En estos estudios los pacientes fueron cuidadosamente monitoreados excluyéndose algunos medicamentos que pudieran presentar riesgos de interacción.

Por consiguiente:

1. Se debe evitar el uso de VYTORIN en forma concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del HIV o nefazodona). Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, debe suspenderse la administración de VYTORIN durante el curso del tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con otros medicamentos identificados como inhibidores potentes de CYP3A4 a dosis terapéuticas, a menos que los beneficios de la terapia combinada justifiquen el aumento del riesgo.

2. 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.

Las dosis de **VYTORIN** superiores a los 10/20 mg/día con fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución al prescribir **VYTORIN** y fenofibrato, ya que el fenofibrato por sí solo puede producir miopatía. En un estudio de 12 semanas de duración, en el cuál 184 pacientes recibieron **VYTORIN** 10/20 mg/día con fenofibrato 160 mg/día, la co-administración fue bien tolerada. En otro estudio de 12 semanas, en el cuál 411 pacientes recibieron simvastatin 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la co-administración fue bien tolerada.

Cuando simvastatin se utiliza en combinación con fibratos (especialmente gemfibrosil), existe un incremento en el riesgo de miopatía. El uso combinado de simvastatin y gemfibrosil debe evitarse, si no hay un beneficio manifiesto que supere el incremento de riesgo de la combinación de estas drogas. La dosis de simvastatin no debe exceder los 10 mg día en pacientes que reciban en forma concomitante gemfibrosil. **Por lo tanto, y aunque no se recomienda, si VYTORIN se usa en combinación con gemfibrosil la dosis no debe exceder los 10/10 mg/día.**

3. La dosis de VYTORIN no debe exceder de 10/10 mg diarios en los pacientes que reciben tratamiento concomitante con ciclosporina o danazol. Los beneficios del uso de **VYTORIN** en los pacientes que reciben ciclosporina, danazol o niacina se deben sopesar cuidadosamente en relación a los riesgos de estas combinaciones medicamentosas, y se debe tener precaución cuando se inicie la administración de **VYTORIN** durante un tratamiento con ciclosporina (ver **Interacciones farmacológicas**).

4. La dosis de VYTORIN no debe exceder de 10/20 mg diarios en los pacientes que reciben tratamiento concomitante con amiodarona o verapamilo. Se debe evitar el uso combinado de **VYTORIN** en dosis superiores a 10/20 mg diarios con amiodarona o verapamilo, a menos que el beneficio clínico probable justifique el mayor riesgo de miopatía.

5. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes en tratamiento con VYTORIN y ácido fusídico. Se debe considerar en estos casos la suspensión temporaria del tratamiento con **VYTORIN**.

6. Se debe tener precaución cuando se prescriba VYTORIN y niacina (≥ 1 g/día), ya que la niacina puede causar miopatía cuando se administra sola.

7. Se debe advertir a todos los pacientes que inicien tratamiento con VYTORIN, o a aquellos en los que se aumente la dosis del producto, acerca del riesgo de padecer una miopatía, e indicarles que comuniquen de inmediato cualquier dolor, sensibilidad, o debilidad muscular inexplicados. Si se diagnostica o se sospecha la existencia de miopatía, el tratamiento con **VYTORIN** debe discontinuarse de inmediato. La presencia de los síntomas mencionados, y/o un nivel de creatinquinasa (CK) >10 veces el límite superior normal, indica miopatía. En la mayoría de los casos, cuando los pacientes discontinuaron de inmediato el tratamiento con simvastatin, los síntomas musculares y los incrementos de la CK se resolvieron. En los pacientes que inician el tratamiento con **VYTORIN** o en los que se aumenta la dosis del producto, se pueden llevar a cabo determinaciones periódicas de CK; sin embargo, no hay garantías de que estos controles prevengan la miopatía.

8. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatin presentaban historias clínicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal, generalmente como consecuencia de una diabetes mellitus de larga data. Los pacientes de

este tipo que reciban **VYTORIN** deben ser estrechamente vigilados. El tratamiento con **VYTORIN** debe suspenderse temporariamente durante unos pocos días antes de efectuar una cirugía mayor programada, y cuando se produzca cualquier condición médica o quirúrgica de importancia.

- **Enzimas hepáticas:** En los ensayos controlados de coadministración, en los pacientes que recibían ezetimibe con simvastatin 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.

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

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

- **Fibratos:** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ezetimibe administrado con fibratos, excepto fenofibrato; por lo tanto, la co-administración de **VYTORIN** y fibratos no se recomienda, a excepción de fenofibrato. (ver **Interacciones farmacológicas**).

- **Fenofibrato:** Si en un paciente que recibe **VYTORIN** y fenofibrato se sospecha un cuadro de colelitiasis, se deben indicar los estudios diagnósticos específicos, y se debe considerar un tratamiento hipolipemiante alternativo. (ver **REACCIONES ADVERSAS** y el Prospecto de fenofibrato).

- **Ciclosporina:** Se debe tener precaución si se indica **VYTORIN** en presencia de ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben monitorearse en los pacientes que reciban **VYTORIN** y ciclosporinas. (ver **INTERACCIONES FARMACOLOGICAS**).

- **Anticoagulantes:** Si **VYTORIN** es agregado a tratamientos con warfarina, otro anticoagulante cumarínico o fluindiona, se debe monitorear adecuadamente el Rango Normalizado Internacional (INR).

USO EN EMBARAZO:

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

VYTORIN:

VYTORIN está contraindicado durante el embarazo.

Simvastatin:

No se ha establecido la seguridad de simvastatin en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados con simvastatin 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 simvastatin 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 simvastatin u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado con ella difiere de la observada en la población general. El tratamiento materno con simvastatin 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 simvastatin, 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 PEDIÁTRICOS:

La seguridad y eficacia de **VYTORIN** en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia heterocigota familiar han sido evaluadas en un estudio clínico controlado en varones adolescentes y en niñas que hayan tenido su primera menstruación al menos un año antes. Los pacientes adolescentes tratados con **VYTORIN** tuvieron un perfil similar de experiencias adversas que el de los pacientes adultos tratados con **VYTORIN**. Dosis mayores a 10 /40 mg/ día no han sido estudiadas en esta población. En este estudio controlado, no hubo efectos detectables sobre el crecimiento o la maduración sexual en los varones y mujeres adolescentes, o algún efecto sobre la duración del ciclo menstrual en las niñas. **VYTORIN** no ha sido estudiado en pacientes menores de 10 años de edad o en niñas que no hayan tenido su menstruación.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:

VYTORIN: Cuando ezetimibe se coadministró con simvastatin no se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

VYTORIN resulta bioequivalente a la coadministración de ezetimibe y simvastatin.

Interacciones con 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. Simvastatin es metabolizado 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 (ver más abajo) aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación del simvastatin, componente de **VYTORIN**:

(ver PRECAUCIONES, *Miopatía / Rabdomiolisis*)

Itraconazol

Ketoconazol

Eritromicina

Claritromicina

Telitromicina

Inhibidores de la proteasa del HIV

Nefazodona

Interacciones con drogas hipolipemiantes que pueden provocar miopatía cuando se las administra solas: El riesgo de miopatía también se ve incrementado por las siguientes drogas hipolipemiantes que no son inhibidoras potentes de CYP3A4, pero que pueden provocar miopatía cuando se las administra solas:

(ver PRECAUCIONES, *Miopatía / Rabdomiolisis*)

Gemfibrozil

Otros fibratos

En un estudio de co-administración de **VYTORIN** 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día en 184 pacientes por un período de hasta 12 semanas, no se reportaron casos de miopatía.

Niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día)

Otras interacciones farmacológicas:

Ciclosporina o Danazol: El riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina o danazol, particularmente con dosis altas de **VYTORIN** (ver PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiolisis*).

Amiodarona o Verapamilo: El riesgo de miopatía / rabdomiolisis se incrementa con la administración concomitante de amiodarona o verapamilo con dosis altas de **VYTORIN** (ver PRECAUCIONES, *Miopatía / 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.

Diltiazem: Los pacientes tratados con diltiazem que reciben concomitantemente **VYTORIN** 10/80 mg presentan un riesgo levemente mayor de sufrir miopatía (ver PRECAUCIONES, *Miopatía / Rabdomiolisis*).

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*).

Fibratos: La seguridad y eficacia de **VYTORIN** administrado con fibratos, excepto fenofibrato, no han sido estudiadas. En un estudio de co-administración de **VYTORIN** 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día en 184 pacientes en un período de hasta 12 semanas, ningún paciente presentó eventos vinculados con posibles cuadros de litiasis. Los fibratos pueden incrementar la excreción biliar de colesterol, promoviendo cuadros de colelitiasis.

La seguridad y eficacia del ezetimibe coadministrado con fenofibrato fue evaluada en un estudio clínico (ver REACCIONES ADVERSAS), la co-administración de ezetimibe con otros fibratos no fue estudiada. En un estudio pre-clínico en perros, el ezetimibe incrementó el colesterol en cálculos biliares. Aunque no se conoce la importancia de estos antecedentes pre-clínicos en humanos, no se recomienda la co-administración de **VYTORIN** con fibratos, excepto fenofibrato, hasta que se disponga de estudios en pacientes.

Fenofibrato: En un estudio de farmacocinética, la administración concomitante de

fenofibrato incrementó la concentración total de ezetimibe aproximadamente 1,5 veces. Este incremento no se consideró clínicamente significativo.

Gemfibrosil: En un estudio de farmacocinética, la administración concomitante de gemfibrosil incrementó la concentración total de ezetimibe aproximadamente 1,7 veces. Este incremento no se consideró clínicamente significativo. No se dispone de información clínica.

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 simvastatin, y debe evitarse mientras dure el tratamiento con **VYTORIN** (ver **PRECAUCIONES**, *Miopatía / Rabdomiolisis*).

Derivados cumarínicos: En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, simvastatin 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 simvastatin 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.

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes post-transplante renal, con una depuración de creatinina > 50 ml/min, que recibían una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimibe determinó un incremento de 3,4 veces (rango 2,3 a 7,9 veces) en el AUC promedio de ezetimibe total comparado con una población sana de control de otro estudio (n=17). En un estudio diferente, un paciente transplantado renal con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 13,2 ml/min/1,73m²) que recibía múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina, demostró una exposición 12 veces mayor al

ezetimibe total en comparación con los controles. En un estudio cruzado en dos períodos en 12 voluntarios 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 produjo un 15 % de incremento en la media del ABC de la ciclosporina (rango entre 10% de disminución y 51% de incremento), comparado a una dosis única de 100 mg de ciclosporina. (ver **PRECAUCIONES**).

REACCIONES ADVERSAS:

Se evaluó la seguridad de **VYTORIN** (o la administración concomitante de ezetimibe y simvastatin equivalente a **VYTORIN**) en más de 3.800 pacientes en ensayos clínicos. **VYTORIN** por lo general fue bien tolerado.

En tres ensayos controlados con placebo, de diseño similar, se informaron las siguientes reacciones adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) relacionadas con la droga, en los pacientes que recibían **VYTORIN** (n=1.236):

Trastornos gastrointestinales: flatulencia.

Trastornos Musculoqueléticos y del tejido conectivo: mialgia.

Trastornos del sistema nervioso: cefalea.

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.

Experiencias en el período de Post-comercialización

Las reacciones adversas reportadas para **VYTORIN** son concordantes con las previamente observadas con ezetimibe y/o simvastatin.

Reacciones adversas adicionales comúnmente informadas con ezetimibe durante los ensayos clínicos: *Trastornos gastrointestinales:* dolor abdominal, diarrea. *Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:* fatiga. Durante el uso post-comercialización se comunicaron los siguientes efectos adversos independientemente de la consideración de su causalidad: *Trastornos en la sangre y el sistema linfático:* trombocitopenia; *Trastornos hepato-biliares:* coleditiasis, colecistitis, hepatitis; *Trastornos óseos, musculoqueléticos y del tejido conectivo:* artralgia, y muy raramente miopatía y rhabdomiolisis (ver **PRECAUCIONES**); *Trastornos psiquiátricos:* depresión; *Trastornos del sistema nerviosos:* mareos, parestesia *Test de laboratorio:* incremento de la CPK, elevaciones de las transaminasas hepáticas; *Trastornos en piel y tejido subcutáneo:* reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash y urticaria (rara [$\geq 1/10.000$, $< 1/1000$]) y anafilaxia y angioedema (muy rara [$< 1/10.000$]); eritema multiforme; *Trastornos gastrointestinales:* náuseas (rara), pancreatitis (muy rara).

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 colestectomía fueron de 0,6% (0,0, 3,1) y 1,7% (0,6, 4,0) para fenofibrato solo, y la co-administración de ezetimibe y fenofibrato respectivamente. (ver **PRECAUCIONES**). No se observaron elevaciones de la CPK $>$ a 10 x el límite superior normal en ninguno de los grupos de tratamiento en este estudio.

Reacciones adversas adicionales raramente comunicadas con simvastatin durante los estudios clínicos y/o el uso post-comercialización: *Trastornos del sistema hemático y linfático*: anemia. *Trastornos gastrointestinales*: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos, pancreatitis. *Trastornos generales y condiciones del sitio de administración*: astenia. *Trastornos hepáticos*: hepatitis/ ictericia, y muy raramente falla hepática. *Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos*: calambres musculares, miopatía, rhabdomiolisis (ver **PRECAUCIONES**). *Trastornos del sistema nervioso*: mareos, parestesias, neuropatía periférica, falla en la memoria. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: alopecia, prurito, erupción cutánea. *Trastornos psiquiátricos*: insomnio. 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.

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 simvastatin (1.000 mg/kg) fue bien tolerada. No se observaron signos clínicos de toxicidad en estos animales. La dosis letal 50 (DL₅₀) oral estimada para ambas especies fue ezetimibe ≥ 1.000 mg/kg / simvastatin ≥ 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, o de 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un máximo de 56 días, 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.

Simvastatin:

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

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”