

VYTORIN® 10 mg – 10 mg TABLETAS

(Ezetimiba 10 mg - Simvastatina 10 mg)

VYTORIN® 10 mg – 20 mg TABLETAS

(Ezetimiba 10 mg - Simvastatina 20 mg)

VYTORIN® 10 mg – 40 mg TABLETAS

(Ezetimiba 10 mg - Simvastatina 40 mg)

VYTORIN® 10 mg – 80 mg TABLETAS

(Ezetimiba 10 mg - Simvastatina 80 mg)

I. CLASE TERAPÉUTICA

VYTORIN (ezetimiba/ simvastatina) es un producto hipolipemiente que inhibe de manera selectiva la absorción intestinal de colesterol y esteroles relacionados de plantas e inhibe la síntesis endógena de colesterol.

II. COMPOSICIÓN

VYTORIN está disponible para uso oral como tabletas conteniendo 10 mg de ezetimiba y 10 mg de simvastatina (VYTORIN 10 mg – 10 mg), 20 mg de simvastatina (VYTORIN 10 mg – 20 mg), 40 mg de simvastatina (VYTORIN 10 mg – 40 mg) u 80 mg de simvastatina (VYTORIN 10 mg – 80 mg).

Ingredientes inactivos: 58,23 mg de lactosa monohidratada (VYTORIN 10 mg – 10 mg), 126,50 mg de lactosa monohidratada (VYTORIN 10 mg – 20 mg), 262,90 mg de lactosa monohidratada (VYTORIN 10 mg – 40 mg), 535,80 mg de lactosa monohidratada (VYTORIN 10 mg – 80 mg).

III. INDICACIONES***Hipercolesterolemia Primaria***

VYTORIN está indicado como terapia adjunta a la dieta para la reducción de colesterol total (C-total) elevado, lipoproteína de colesterol de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (ApoB), triglicéridos (TG) y lipoproteína de colesterol de no alta densidad (C-no-HDL), y para incrementar el colesterol de lipoproteína de alta densidad (C-HDL) en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o hiperlipidemia mixta.

Hipercolesterolemia Homocigota Familiar (HoFH)

VYTORIN está indicada para la reducción de niveles elevados de C-total y C-LDL en pacientes adultos con HoFH. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adjuntos (por ejemplo, aféresis de LDL).

IV. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El paciente debe ser colocado en una dieta estándar de reducción de colesterol antes de recibir VYTORIN y debe continuar en esta dieta durante el tratamiento con VYTORIN. La dosificación debe ser individualizada de acuerdo al nivel de C-LDL en la línea basal, la meta recomendada de la terapia y la respuesta del paciente. VYTORIN debe ser tomada como una dosis diaria única en la noche, con o sin comida.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosificación está entre 10 mg – 10 mg/ día hasta 10 mg – 80 mg/ día. La dosis de inicio usual es 10 mg – 20 mg/ día. El inicio de la terapia con 10 mg – 10 mg/ día puede ser considerado para pacientes requiriendo reducciones de C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieran

una mayor reducción en C-LDL (mayor al 55%) pueden comenzar con 10 mg – 40 mg/ día. Después del inicio o titulación de VYTORIN, los niveles de lípidos pueden ser analizados después de 2 o más semanas, y de ser necesario, la dosificación puede ser ajustada. La dosis de 10 mg – 80 mg de VYTORIN sólo se recomienda en pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos de tratamiento con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen a los riesgos potenciales (ver VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Pacientes con Hipercolesterolemia Homocigota Familiar

La dosificación recomendada para pacientes con hipercolesterolemia homocigota familiar es VYTORIN 10 mg – 40 mg/ día o 10 mg – 80 mg en la noche. La dosis de 10 mg – 80 mg se recomienda solamente cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales (ver anteriormente, V. CONTRAINDICACIONES y VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis*). VYTORIN debe ser usada como adjunta a otros tratamientos de reducción de lípidos (por ejemplo, aféresis de LDL) en estos pacientes o si dichos tratamientos no están disponibles.

Uso en Ancianos

No se requiere ajuste en la dosificación para pacientes ancianos.

Uso en Insuficiencia Hepática

No se requiere ajuste en la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje Child-Pugh 5 o 6). El tratamiento con VYTORIN no está recomendado en pacientes con disfunción hepática moderada (puntaje Child-Pugh 7 a 9) o severa (puntaje Child-Pugh > 9). (Ver VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Co-administración con Otros Medicamentos

La dosificación de VYTORIN debe ocurrir entre ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrador de ácidos biliares.

En pacientes tomando amiodarona, verapamil, diltiazem o productos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe exceder 10 mg – 20 mg /día (ver VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis* y XI. INTERACCIONES).

La seguridad y efectividad de VYTORIN administrada con fibratos, excepto fenofibrato, no han sido estudiadas. Por lo tanto, la combinación de VYTORIN y fibratos, excepto fenofibrato, debe ser evitada (ver V. CONTRAINDICACIONES, VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis* y XI. INTERACCIONES).

V. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes no explicadas de transaminasas en suero
- Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal aguda
- Embarazo y lactancia (ver VII. EMBARAZO y VIII. MADRES LACTANTES)
- Administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de proteasa VIH, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona, y medicamentos que contengan cobicistat) (ver VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis* y XI. INTERACCIONES).
- Administración concomitante de gemfibrozil, ciclosporina o danazol (ver VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/Rabdomiólisis* y XI. INTERACCIONES).

- Edad Pediátrica
- Uso concomitante con fibratos u otros inhibidores de reductasa HMG-CoA

VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Cuando VYTORIN sea administrada con fenofibrato, por favor refiérase al prospecto interno respecto a fenofibrato.

Este producto no debe ser administrado en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

En pacientes con riesgo de insuficiencia renal.

Hipotensión arterial, traumatismo, trastornos metabólicos endocrinos, electrolíticos e infecciones agudas graves. Este producto puede causar aumento de transaminasas y creatinfosfoquinasa (CPK), por lo que su evaluación trimestral es obligatoria si usa una dosis de 80 mg / día de Simvastatina.

CPK puede aumentar significativamente si se asocia a terapia inmunosupresora.

Miopatía/ Rabdomiólisis

Simvastatina, como otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, ocasionalmente causa miopatía manifestada como dolor muscular, dolor o debilidad con creatinina quinasa (CK) por encima de 10x del límite superior normal (LSN). Algunas veces la miopatía toma la forma de rabdomiólisis con o sin falla renal aguda secundaria a mioglobinuria, y raramente han ocurrido fatalidades. El riesgo de miopatía aumenta ante altos niveles de actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa en plasma (es decir, concentraciones elevadas de simvastatina y simvastatina ácida en plasma), lo que puede deberse en parte a la interacción de medicamentos que interfieren con el metabolismo de la simvastatina y/o a las vías del transportador (ver XI. INTERACCIONES). Los factores de predisposición para miopatía incluyen edad avanzada (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado e insuficiencia renal.

Como con otros inhibidores de HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/ rabdomiólisis está relacionado con la dosis para simvastatina. En una base de datos de estudios clínicos en la cual se trataron 41.413 pacientes con simvastatina, aproximadamente 24.747 (aproximadamente 60%) de quienes se enrolaron en los estudios, con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%; 0,08% y 0,61% a 20, 40 y 80 mg/ día, respectivamente. En estos ensayos, los pacientes fueron monitoreados de cerca y se excluyeron algunos productos medicinales interactuantes.

En un estudio clínico en el cual los pacientes con historia de infarto de miocardio fueron tratados con simvastatina 80 mg/ día (mediana de seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 1,0% comparado con 0,02% para los pacientes con 20 mg/ día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año subsiguiente de tratamiento fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes en simvastatina 80 mg comparado con otras terapias basadas en estatinas con eficacia similar reductora de LDL-C, por tanto, la dosis de 10 mg – 80 mg de VYTORIN solo debe ser utilizada en pacientes con riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus metas de tratamiento con dosis menores y cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales. En pacientes recibiendo VYTORIN 10 mg – 80 mg para los cuales se necesite un medicamento de interacción, se debe usar una dosis menor de VYTORIN o un régimen alternativo de estatina-ezetimiba con menos potencial para interacciones medicamentosas (ver a continuación, IV. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y V. CONTRAINDICACIONES).

Todos los pacientes que inicien terapia con VYTORIN o aquellos cuya dosis de VYTORIN está siendo incrementada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía y de que deben reportar de inmediato cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicada. La terapia con VYTORIN debe ser discontinuada de inmediato si se diagnostica o sospecha miopatía. La presencia de estos síntomas y un nivel CK > 10 veces el límite superior de lo normal indica miopatía. En la mayoría de los casos, cuando los pacientes discontinúan prontamente el tratamiento con simvastatina, los síntomas musculares y el incremento de CK se resuelven (ver XII. EFECTOS ADVERSOS). Se puede considerar hacer determinaciones periódicas de CK en pacientes iniciando terapia con VYTORIN o cuya dosis está siendo incrementada. Las determinaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes titulándose a la dosis de 10 mg – 80 mg. No hay seguridad de que tal monitoreo pueda prevenir la miopatía.

Este producto puede ocasionar aumento de la creatininfosfoquinasa (CPK), por lo que es obligatoria su evaluación trimestral si usa la dosis de 80 mg/ día de Simvastatina.

La CPK puede aumentar significativamente si se asocia al tratamiento con inmunosupresores

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiólisis bajo terapia con simvastatina han tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal, usualmente como consecuencia de diabetes mellitus de largo tiempo. Tales pacientes que reciben VYTORIN ameritan un estrecho monitoreo. La terapia con VYTORIN debe ser temporalmente suspendida pocos días antes de cirugía electiva mayor y cuando ocurra alguna situación médica o quirúrgica mayor.

En un ensayo clínico en el cual 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron asignados aleatoriamente para recibir VYTORIN 10 mg – 20 mg diarios (n = 4.650) o placebo (n = 4.620) (mediana de seguimiento 4,9 años), la incidencia de miopatía/ rabdomiólisis fue de 0,2% para VYTORIN y 0,1% para placebo. (Ver XII. EFECTOS ADVERSOS).

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

Interacciones Medicamentosas

- **Dado que VYTORIN contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/ rabdomiólisis aumenta con el uso concomitante de VYTORIN con los siguientes:**

Drogas Contraindicadas

- **Inhibidores potentes de CYP3A4:** El uso concomitante con medicamentos etiquetados como teniendo un potente efecto inhibitorio sobre CYP3A4 a dosis terapéuticas (**ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de proteasa HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona o medicamentos que contengan cobicistat**) está contraindicado. Si no se puede evitar el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes CYP3A4, la terapia con VYTORIN se debe suspender durante el curso del tratamiento (ver V. CONTRAINDICACIONES, XI. INTERACCIONES).
- **Gemfibrozil, ciclosporina o danazol:** El uso concomitante de estos fármacos con VYTORIN está contraindicado (ver V. CONTRAINDICACIONES, XI. INTERACCIONES).

Otras Drogas

- **Ácido fusídico:** Pacientes en ácido fusídico, tratados concomitantemente con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/ rabdomiólisis (ver XI. INTERACCIONES, *Otras interacciones medicamentosas*). La co-administración con ácido fusídico no se recomienda. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico se

considere esencial, VYTORIN se debe discontinuar mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde se requiera la administración sistémica de ácido fusídico, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones severas, la necesidad de la co-administración de VYTORIN y ácido fusídico solo se debe considerar de manera caso por caso bajo una supervisión médica estrecha.

- **Amiodarona:** En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes recibiendo simvastatina 80 mg y amiodarona. La dosis de VYTORIN no debe exceder 10 mg – 20 mg diarios en pacientes que reciben medicación concomitante con amiodarona (ver XI. INTERACCIONES)

- **Bloqueadores de canal de calcio**

- **Verapamil o diltiazem:** Pacientes en diltiazem, tratados concomitantemente con simvastatina 80 mg tuvieron un riesgo incrementado de miopatía. **La dosis de VYTORIN no debe exceder 10 mg- 20 mg diariamente en pacientes recibiendo medicación concomitante con verapamil o diltiazem** (ver XI. INTERACCIONES)
- **Amlodipina:** En un estudio clínico, pacientes en amlodipina tratados concomitantemente con simvastatina 80 mg tuvieron un riesgo ligeramente incrementado de miopatía (ver XI. INTERACCIONES). **La dosis de VYTORIN no debe exceder 10 mg- 40 mg diariamente en pacientes recibiendo medicación concomitante con amlodipina.**
- **Lomitapide:** La dosis de VYTORIN no debe superar los 10- 40 mg al día en pacientes con HFHo que reciben medicación concomitante con lomitapide (ver XI INTERACCIONES).
- **Inhibidores moderados de CYP3A4:** Pacientes tomando otras medicinas etiquetadas como teniendo un efecto inhibitorio moderado sobre CYP3A4 concomitantemente con VYTORIN particularmente dosis elevadas de VYTORIN, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se coadministra VYTORIN con un inhibidor moderado del CYP3A4, un ajuste de la dosis de Vytorin puede ser necesario.
- **Inhibidores de la Proteína Resistente de Cáncer de Mama (BCRP):** La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ej. elbasvir y grazoprevir) puede conducir a un incremento de las concentraciones de simvastatina y un incremento del riesgo de miopatía, por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis. No ha sido estudiada la coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina: sin embargo, la dosis de VYTORIN no debe exceder de 10/20 mg diarios en los pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan elbasvir o grazoprevir (ver XI. INTERACCIONES, *Otras interacciones medicamentosas*).
- **Fenofibrato:** En un estudio en el cual se co-administró VYTORIN 10 mg – 20 mg/ día y fenofibrato 160 mg/ día en 184 pacientes por hasta 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Dosis por encima de VYTORIN 10 mg – 20 mg/ día y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe VYTORIN y fenofibrato, ya que fenofibrato puede causar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/ día y fenofibrato 160 mg/ día, la co-administración también fue bien tolerada. Si se sospecha colelitiasis en un paciente recibiendo VYTORIN y fenofibrato, están indicados estudios de la vesícula biliar y se debería considerar una terapia alternativa hipolipemiente (ver XII. EFECTOS ADVERSOS y el Inserto del Empaque para fenofibrato).
- **Otros Fibratos:** La seguridad y efectividad de VYTORIN administrada con fibratos, excepto fenofibrato, no ha sido estudiada. **Por tanto, el uso concomitante de VYTORIN y fibratos, excepto fenofibrato, se debe evitar. El uso concomitante de gemfibrozil está contraindicado** (ver V. CONTRAINDICACIONES).

- Niacina (≥ 1 g día):** Se han observado casos de miopatía/ rabdomiólisis con simvastatina co-administrada con dosis modificadora de lípidos (≥ 1 g/ día) de niacina. En un estudio en curso doble ciego, aleatorio, de desenlaces cardiovasculares conducido en China, Reino Unido y Escandinavia, un análisis interino por el comité independiente de monitoreo de seguridad reveló que la incidencia de miopatía entre aproximadamente 4.700 pacientes de UK/ Escandinavia tratados con simvastatina 40 mg o ezetimiba/ simvastatina 10 mg – 40 mg co-administrados con niacina /laropiprant de liberación extendida (ER) 2 g/ 40 mg es similar a la incidencia global reportada en la base de datos de estudios clínicos para simvastatina 40 mg (0,08%). Sin embargo, en aproximadamente 3.900 pacientes chinos en el mismo brazo de tratamiento la incidencia es mayor que la esperada (aproximadamente 0,9%). El riesgo de miopatía no aumentó entre 8.600 pacientes chinos, UK o escandinavos en el brazo control (placebo más simvastatina 40 mg o ezetimiba/ simvastatina 10 mg – 40 mg). No hubo aparente contribución del ezetimiba a la incidencia incrementada de miopatía. Como la incidencia de miopatía es mayor en pacientes chinos que no chinos, se debe tener cuidado al tratar pacientes chinos con VYTORIN (sobre todo con dosis de 10 mg – 40 mg o mayores) co-administradas con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/ día) de niacina o productos contentivos de niacina. Como el riesgo de miopatía se relaciona con la dosis, el uso de VYTORIN 10 mg – 80 mg con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/ día) de niacina o productos que contienen niacina no se recomienda en pacientes chinos. Se desconoce si existe un riesgo incrementado de miopatía con la co-administración en otros pacientes asiáticos. (ver XI. INTERACCIONES).
- Anticoagulantes:** Si se añade VYTORIN a warfarina, otros anticoagulantes de cumarina o fluindiona, la Relación Internacional Normalizada (RIN) debe ser monitoreada apropiadamente (ver XI. INTERACCIONES).

Enzimas Hepáticas

En ensayos controlados de co-administración en pacientes recibiendo ezetimiba y simvastatina, se han observado elevaciones consecutivas de transaminasas (≥ 3 x LSN). (Ver XII. EFECTOS ADVERSOS).

En un estudio controlado en el cual más de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron asignados aleatoriamente para recibir VYTORIN 10 mg – 20 mg diarios (n = 4650) o placebo (n = 4620) (mediana del periodo de seguimiento 4,9 años), la incidencia de elevaciones consecutivas de transaminasas (≥ 3 x LSN) fue de 0,7% para VYTORIN y 0,6% para placebo. (Ver XII. EFECTOS ADVERSOS).

Se recomienda realizar LFTs antes del inicio del tratamiento con VYTORIN y posteriormente, cuando se indique clínicamente. Los pacientes titulados a la dosis de 10 mg – 80 mg deben tener un examen adicional antes de la titulación, 3 meses después de la titulación a la dosis 10 mg – 80 mg y periódicamente después (semi-anual) para el primer año de tratamiento. Debe prestarse atención especial a pacientes que han desarrollado niveles elevados de transaminasas en suero y, en estos pacientes, las mediciones deberían ser repetidas de manera oportuna y realizadas más frecuentemente. Si los niveles de transaminasas muestran evidencias de progresión, particularmente si el incremento por encima de 3 x LSN es persistente, la droga debe ser discontinuada. Note que ALT puede originarse en el músculo, por tanto un valor creciente de ALT con CK puede indicar miopatía (ver IV. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rabdomiólisis*).

Ha habido raros reportes post-mercado de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes recibiendo estatinas, incluyendo simvastatina. Si se presenta una lesión hepática seria con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con VYTORIN, interrumpa prontamente la terapia. Si no se encuentra una etiología alterna, no reinicie VYTORIN.

VYTORIN debe ser usada con cuidado en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen una historia pasada de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas o elevaciones persistentes de transaminasas no explicadas son contraindicaciones para el uso de VYTORIN.

Insuficiencia Hepática

Debido a los efectos desconocidos del incremento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, VYTORIN no es recomendada en estos pacientes.

VII. EMBARAZO

La aterosclerosis es un proceso crónico, y ordinariamente, la discontinuación de drogas hipolipemiantes durante el embarazo debería tener un pequeño impacto en el riesgo asociado a largo plazo asociado con hipercolesterolemia.

VYTORIN

VYTORIN está contraindicado en el embarazo o cuando sospeche su existencia.

Simvastatina

No se ha establecido la seguridad de simvastatina en mujeres embarazadas. No se han conducido ensayos clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido pocos reportes de anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a inhibidores HMG-CoA de reductasa. Sin embargo, en un análisis retrospectivo de aproximadamente 200 embarazos seguidos prospectivamente durante el primer trimestre con simvastatina u otro inhibidor de reductasa HMG-CoA, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la vista en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un incremento de 2,5 veces o más en anomalías congénitas respecto al antecedente de incidencia.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes tomando simvastatina u otro inhibidor de HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado difiera de lo observado en la población general, el tratamiento materno con simvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, el cual es un precursor de la síntesis de colesterol. Por esta razón, VYTORIN no debe ser usada en mujeres embarazadas, tratando de quedar embarazadas o con sospecha de embarazo. El tratamiento con VYTORIN debe ser suspendido por la duración del embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada (ver V. CONTRAINDICACIONES).

Ezetimiba

No hay datos clínicos disponibles sobre la exposición a ezetimiba durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Cuando ezetimiba se administró con simvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en estudios de desarrollo embrionario fetal en ratas preñadas. En conejas preñadas, se observó una pequeña incidencia de malformaciones en el esqueleto.

VIII. LACTANCIA

Estudios en ratas han mostrado que ezetimiba es excretado en la leche. No se sabe si los componentes activos de VYTORIN son excretados en la leche humana; por lo tanto, las mujeres que están amamantando no deben tomar VYTORIN. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase temporalmente la lactancia mientras dure el tratamiento

IX. USO PEDIÁTRICO

La seguridad y efectividad de VYTORIN en pacientes entre 10 y 17 años con hipercolesterolemia heterocigota familiar han sido evaluadas en un ensayo clínico controlado en niños y niñas adolescentes quienes tuvieron al menos un año post-menarquia. Los pacientes adolescentes tratados con VYTORIN tuvieron un perfil de experiencias adversas similar al de los

pacientes adultos tratados con VYTORIN. **Dosis mayores a 10 mg – 40 mg/ día no han sido estudiadas en esta población.** En este estudio controlado, no hubo efecto detectable en el crecimiento o madurez sexual en adolescentes o cualquier otro efecto en los ciclos menstruales en las niñas. (Ver IV. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN; XII. EFECTOS ADVERSOS). VYTORIN no ha sido estudiada en pacientes con edades menores a 10 años o en niñas pre-menárquicas.

X. USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

Como la edad avanzada (≥ 65 años) es un factor predisponente para miopatía, VYTORIN debe ser prescrita con precaución en pacientes de edad avanzada. En un estudio clínico de pacientes tratados con simvastatina 80 mg/ día, los pacientes ≥ 65 años de edad tuvieron un riesgo incrementado de miopatía, comparados con pacientes < 65 años de edad.

XI. INTERACCIONES

VYTORIN

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

VYTORIN es bioequivalente a co-administrar ezetimiba y simvastatina.

Múltiples mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los medicamentos o productos a base de plantas que inhiben ciertas enzimas (por ejemplo, CYP3A4) y/o vías de transportador (por ejemplo, OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y simvastatina ácida y pueden conducir a un riesgo aumentado de miopatía/ rhabdomiólisis.

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

Drogas contraindicadas

El uso concomitante de las siguientes drogas está contraindicado:

Inhibidores potentes de CYP3A4

En estudios preclínicos, se ha demostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de droga del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimiba y drogas conocidas por ser metabolizadas por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o N-acetiltransferasa. Simvastatina es metabolizada por CYP3A4 pero no tiene actividad inhibitoria CYP3A4; por lo tanto, no es de esperar que afecte las concentraciones plasmáticas de otras drogas metabolizadas por CYP3A4. Inhibidores potentes de CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía al reducir la eliminación del componente simvastatina de VYTORIN: El uso concomitante de drogas etiquetadas como teniendo un potente efecto inhibitorio en CYP3A4 ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de proteasa VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona o drogas que contengan cobicistat) está contraindicado (Ver V. CONTRAINDICACIONES, VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rhabdomiólisis*).

Gemfibrozil, Ciclosporina o Danazol (ver V. CONTRAINDICACIONES y VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rhabdomiólisis*).

Gemfibrozil: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozil aumentó las concentraciones de ezetimiba total aproximadamente 1,7 veces. Este incremento no es considerado clínicamente significativo. No hay disponibles datos clínicos. (Ver V. CONTRAINDICACIONES y VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rabdomiólisis*).

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes post trasplante renal con depuración de creatinina de > 50 mL/min en una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba resultó en un incremento de 3,4 veces (rango 2,3 a 7,9 veces) en el ABC promedio para ezetimiba total comparado con los controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos períodos en doce sujetos saludables, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba por 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina el Día 7 resultó en un incremento promedio de 15% en el ABC de ciclosporina (rango, 10% de descenso a 51% de incremento) comparado con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola (Ver V. CONTRAINDICACIONES y VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rabdomiólisis*).

Otras interacciones medicamentosas

Fenofibrato: En un estudio clínico, en el cual se co-administró VYTORIN 10 mg – 20 mg/ día y fenofibrato 160 mg/ día en 184 pacientes por hasta 12 semanas, no hubo reportes de miopatía y ningún paciente experimentó eventos relacionados con la vesícula biliar (Ver VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rabdomiólisis*).

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato incrementó las concentraciones de ezetimiba total aproximadamente 1,5 veces. Este incremento no es considerado clínicamente significativo. La seguridad y efectividad de ezetimiba co-administrado con fenofibrato han sido evaluadas en un estudio clínico (Ver XII. EFECTOS ADVERSOS).

Otros Fibratos: La seguridad y efectividad de VYTORIN administrada con fibratos, excepto fenofibrato, no ha sido estudiada. Los fibratos pueden incrementar la excreción de colesterol en la bilis, llevando a colelitiasis.

La co-administración de ezetimiba con otros fibratos no ha sido estudiada. En un estudio preclínico en perros, ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar. Aunque se desconoce la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos, la co-administración de VYTORIN con otros fibratos, aparte de fenofibrato, no se recomienda hasta que se estudie el uso en pacientes.

Ácido Fusídico: el riesgo de miopatía/ rabdomiólisis puede aumentar por la administración concomitante de ácido fusídico (ver VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rabdomiólisis*).

Amiodarona: el riesgo de miopatía/ rabdomiólisis está aumentado por la administración concomitante de amiodarona con VYTORIN (Ver IV. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rabdomiólisis*).

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó el ABC promedio de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente en 55%. La reducción creciente en LDL-C debido al añadido de VYTORIN a colestiramina puede reducirse por esta interacción.

Bloqueadores de canal del calcio: el riesgo de miopatía/ rabdomiólisis aumenta por la administración concomitante de verapamil, diltiazem o amlodipina (Ver IV. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rabdomiólisis*).

Lomitapide: El riesgo de miopatía/ rabdomiólisis puede incrementarse con la administración concomitante de lomitapide (ver IV POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y VI PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rabdomiólisis*).

Inhibidores moderados de CYP3A4: Pacientes tomando otros medicamentos etiquetados como teniendo un efecto inhibitorio moderado sobre CYP3A4 concomitantemente con VYTORIN, particularmente con dosis elevadas de VYTORIN, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía (Ver VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rbdomiólisis*).

Inhibidores de la proteína OATP1B1 Transporte: simvastatina ácida es un sustrato de la proteína de transporte OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la proteína OATP1B1 transporte puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un mayor riesgo de miopatía. (ver V. CONTRAINDICACIONES; VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rbdomiólisis*).

Inhibidores de la Proteína Resistente del Cáncer de Mama (BCRP): Simvastatina es un sustrato del transportador de eflujo BCRP.

La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ej. elbasvir y grazoprevir) puede conducir a un incremento de las concentraciones de simvastatina en plasma, y un incremento del riesgo de miopatía.

Cuando es coadministrada simvastatina con un inhibidor de BCRP, puede ser necesario un ajuste de la dosis de VYTORIN (ver IV. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACION, VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rbdomiólisis*).

Niacina: En un estudio de 15 adultos saludables, VYTORIN concomitante (10 mg – 20 mg diarios por 7 días) causó un pequeño incremento en los ABCs promedio de niacina (22%) y ácido nicotínico (19%) administrados como NIASPAN tabletas de liberación extendida (1000 mg por 2 días y 2000 mg por 5 días luego de un desayuno bajo en grasas). En el mismo estudio, el NIASPAN concomitante incrementó ligeramente los ABCs de ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) y simvastatina ácida (35%). Estos incrementos no son considerados clínicamente significativos (ver VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rbdomiólisis*).

Colchicina: Ha habido reportes de miopatía y rbdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y VYTORIN en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un monitoreo estrecho de tales pacientes recibiendo esta combinación.

Otras interacciones:

El jugo de toronja contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y pueden aumentar los niveles plasmáticos de drogas metabolizadas por CYP3A4. El efecto del consumo típico (un vaso diario de 250 mL) es mínimo (incremento de 13% en la actividad inhibitoria activa de HMG-CoA reductasa medida por el área bajo la curva de concentración en el tiempo) y sin relevancia clínica. Sin embargo, como cantidades mayores aumentan significativamente los niveles plasmáticos de actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa, el jugo de toronja se debe evitar mientras se toma VYTORIN (ver VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rbdomiólisis*).

Ácido Nicótico: Aumenta el riesgo de miopatía y rbdomiólisis.

Anticoagulantes

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios normales y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, simvastatina 20-40 mg/ día potenció modestamente el efecto de los anticoagulantes de cumarina: el tiempo de protrombina, reportado como Relación Internacional Normalizada (INR), aumentó desde una línea basal de 1,7 a 1,8 y desde 2,6 hasta 3,4 en los estudios en voluntarios y pacientes, respectivamente. En pacientes tomando anticoagulantes de cumarina, el tiempo de protrombina se debe determinar antes de iniciar VYTORIN y suficientemente frecuente durante la terapia temprana para asegurar que no se presenta una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se ha documentado un tiempo estable de protrombina, los tiempos de protrombina se pueden monitorear a los intervalos recomendados usualmente para pacientes en anticoagulantes de cumarina. Si la dosis de VYTORIN cambia o se descontinúa, se debe repetir el mismo procedimiento. La terapia con simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efectos significativos sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de doce adultos masculinos saludables. Ha habido reportes post-mercadeo de aumento de Relación Internacional Normalizada en pacientes que han añadido ezetimiba a warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban recibiendo otros medicamentos (ver VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

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 ezetimiba pero no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad de ezetimiba. La tasa reducida de absorción no se considera clínicamente significativa.

XII. EFECTOS ADVERSOS

VYTORIN (o la co-administración de ezetimiba y simvastatina equivalente a VYTORIN) ha sido evaluada por seguridad en aproximadamente 12.000 pacientes en estudios clínicos. VYTORIN fue generalmente bien tolerada.

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); relacionadas con la droga se reportaron en pacientes tomando VYTORIN (n = 2.404) y a una mayor incidencia que placebo (n = 1.340).

Investigaciones:

Comunes: Aumento de ALT y/o AST; aumento de CK sanguíneo

Infrecuentes: Aumento de bilirrubina sanguínea; aumento de ácido úrico; aumento de gamma-glutamilttransferasa; aumento de la relación internacional normalizada; proteína presente en la orina; disminución de peso.

Trastornos del sistema nervioso:

Infrecuentes: mareos; cefalea

Trastornos gastrointestinales:

Infrecuentes: dolor abdominal; malestar abdominal; dolor abdominal superior; dispepsia; flatulencia; náusea; vómitos

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Infrecuentes: prurito; exantema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Infrecuentes: artralgia; espasmos musculares; debilidad muscular; molestias musculoesqueléticas; dolor de cuello; dolor en extremidad

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Infrecuentes: astenia; fatiga; malestar; edema periférico

Trastornos psiquiátricos:

Infrecuente: trastorno del sueño

Las siguientes experiencias comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); relacionadas con la droga fueron reportadas en pacientes tomando VYTORIN (n = 9595) y a una mayor incidencia que las estatinas administradas solas (n = 8883):

Investigaciones:

Comunes: aumento de ALT y/o AST

Infrecuentes: aumento de bilirrubina sanguínea; aumento de CK sanguíneo; aumento de gammaglutamiltransferasa

Trastornos del sistema nervioso:

Infrecuentes: cefalea; parestesia

Trastornos gastrointestinales:

Infrecuentes: distensión abdominal; diarrea; boca seca; dispepsia; flatulencia; enfermedad por reflujo gastroesofágico; vómitos

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Infrecuentes: prurito; exantema; urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Comunes: mialgia

Infrecuentes: artralgia; dolor de espalda; espasmos musculares; debilidad muscular; dolor musculoesquelético; dolor en extremidad

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Infrecuentes: astenia; dolor torácico; fatiga; edema periférico

Trastornos psiquiátricos:

Infrecuente: insomnio

VYTORIN Co-administrado con Fenofibrato

En un estudio clínico controlado, el perfil de reacciones adversas reportadas para VYTORIN co-administrada con fenofibrato fue consistente con aquel reportado para VYTORIN y/o fenofibrato solos.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

En el Estudio de Protección Cardíaca y renal SHARP (*Estudios Clínicos, Prevención de Eventos Vasculares Mayores en Enfermedad Renal Crónica (CKD)*), involucrando más de 9.000 pacientes tratados con VYTORIN 10 mg – 20 mg diarios (n = 4650) o placebo (n = 4620), los perfiles de seguridad fueron comparables durante una mediana de un período de seguimiento de 4,9 años. En este estudio solo se registraron eventos adversos serios y discontinuaciones debidas a cualquier evento adverso. Las tasas de discontinuación debidas a eventos adversos fueron comparables (10,4% en pacientes tratados con VYTORIN, 9,8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/ rabiomiólisis fue

0,2% en pacientes tratados con VYTORIN y 0,1% en pacientes tratados con placebo. Se presentaron elevaciones consecutivas de transaminasas (> 3x LSN) en 0,7% de los pacientes tratados con VYTORIN comparados con 0,6% de los pacientes tratados con placebo. En este estudio, no hubo incrementos estadísticamente significativos en la incidencia de eventos adversos preespecificados, incluyendo cáncer (9,4% para VYTORIN, 9,5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de litiasis biliar o pancreatitis.

Experiencia Post- Mercadeo

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas en el uso post-mercadeo con VYTORIN o durante estudios clínicos o uso post mercadeo con uno de los componentes individuales. Las reacciones adversas reportadas para VYTORIN son consistentes con aquellas reportadas previamente con ezetimiba y/o simvastatina.

Investigaciones: prueba anormal de función hepática

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

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: tos; enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos gastrointestinales: constipación, pancreatitis, gastritis

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: alopecia; reacciones de hipersensibilidad, incluyendo exantema, urticaria, anafilaxis, angioedema, eritema multiforme

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

Ha habido muy raros reportes de miopatía necrotizante mediada inmune (IMNM), una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. IMNM se caracteriza por debilidad muscular proximal y creatina cinasa elevada en suero, que persiste a pesar de discontinuar el tratamiento con estatina; biopsia muscular mostrando miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejoría con agentes inmunosupresores (ver VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Miopatía/ Rabdomiólisis*)

Trastornos del metabolismo y nutrición: disminución del apetito

Trastornos vasculares: sofocos; hipertensión

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor

Trastornos hepatobiliares: hepatitis/ ictericia; insuficiencia hepática fatal y no fatal; colelitiasis; colecistitis

Trastornos del sistema reproductor y de la mama: disfunción eréctil

Trastornos psiquiátricos: depresión

Se ha reportado raramente un síndrome aparente de hipersensibilidad que ha incluido algunos de los siguientes rasgos: angioedema, síndrome similar al lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, fiebre, rubor, disnea y malestar.

Ha habido raros reportes post mercadeo de afectación cognitiva (esto es, pérdida de la memoria, olvidos frecuentes, amnesia, alteración de la memoria, confusión) asociada con el uso de estatinas. Estos problemas cognitivos se han

reportado para todas las estatinas. Los reportes son generalmente no serios y reversibles al discontinuar la estatina, con tiempos variables al comienzo de los síntomas (1 día a años) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

Otros: Boca seca, anorexia, estreñimiento, visión borrosa, necrólisis epidérmica tóxica, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, fotosensibilidad y fiebre.

Ezetimiba Co-administrado con Fenofibrato

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados por hasta 12 semanas y 576 por hasta 1 año. Este estudio no fue diseñado para comparar grupos de tratamiento por eventos infrecuentes. Las tasas de incidencia (IC 95%) para elevaciones clínicamente importantes ($> 3x$ LSN, consecutivas) en transaminasas séricas fueron 4,5% (1,9, 8,8) y 2,7% (1,2, 5,4) para la monoterapia con fenofibrato y ezetimiba co-administrado con fenofibrato, respectivamente, ajustado por exposición al tratamiento. Las tasas correspondientes de incidencia para colecistectomía fueron 0,6% (0,0, 3,1) y 1,7% (0,6, 4,0) para monoterapia de fenofibrato y ezetimiba co-administrado con fenofibrato, respectivamente (ver VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). No hubo elevaciones en CPK $> 10 x$ LSN en cualquiera de los grupos de tratamiento en este estudio.

Valores de Laboratorio

En estudios clínicos controlados de co-administración, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes en transaminasas séricas (ALT y/o AST $> 3 x$ LSN, consecutivas) fue 1,7% para pacientes tratados con VYTORIN. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis y retornaron a la línea basal después de discontinuar la terapia o con el tratamiento continuado (ver VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Se vieron elevaciones clínicamente importantes de CK ($\geq 10 x$ LSN) en 0,2% de pacientes tratados con VYTORIN.

Se ha reportado incrementos en HbA1c y en los niveles de glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluyendo simvastatina.

XIII. SOBREDOSIS

VYTORIN

No se puede recomendar un tratamiento específico de la sobredosis de VYTORIN. En caso de una sobredosis, se deben emplear medidas sintomáticas y de soporte. La co-administración de ezetimiba (1000 mg/kg) y simvastatina (1000 mg/kg) fue bien tolerada en estudios agudos de toxicidad oral en ratones y ratas. No se observaron signos clínicos de toxicidad en estos animales. La LD₅₀ oral estimada para ambas especies fue ezetimiba ≥ 1000 mg/kg y simvastatina ≥ 1000 mg/kg.

Ezetimiba

En estudios clínicos, la administración de ezetimiba 50 mg/ día a 15 sujetos saludables por hasta 14 días, 40 mg/ día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria por hasta 56 días y 40 mg/ día a 27 pacientes con sitosterolemia homocigota por 26 semanas fue generalmente bien tolerada.

Se ha reportado unos pocos casos de sobredosis; la mayoría no ha estado asociada con experiencias adversas. Las experiencias adversas reportadas no han sido serias.

Simvastatina

Se ha reportado unos pocos casos de sobredosis; la dosis máxima tomada fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

XIV. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperaturas inferiores a 30° C

XV. INFORMACIÓN LOCAL

VYTORIN 10 mg - 10 mg Tabletas E.F.33.919/11

VYTORIN 10 mg - 20 mg Tabletas E.F.33.918/11

VYTORIN 10 mg - 40 mg Tabletas E.F.33.917/11

VYTORIN 10 mg - 80 mg Tabletas E.F.33.916/11



RIF. J-30623432-2