



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 10100

BUENOS AIRES, 23 NOV. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010736-15-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZINTREPID / EZETIMIBE - SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA 10,00 mg, EZETIMIBE 10,00 m - SIMVASTATINA 20,00 mg; EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA 40,00 mg; EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA 80,00 mg; aprobada por Certificado N° 51.686.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° - 10100

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 252 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZINTREPID / EZETIMIBE - SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA 10,00 mg, EZETIMIBE 10,00 m - SIMVASTATINA 20,00 mg; EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA 40,00 mg; EZETIMIBE 10,00 mg - SIMVASTATINA 80,00 mg, aprobada por Certificado Nº 51.686 y Disposición Nº 5638/04 propiedad de la firma MSD ARGENTINA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 82 a 116, 125 a 159 y 168 a 202, para los

Rp.
7.



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N°

10100

prospectos y de fojas 118 a 124, 161 a 167 y 204 a 210, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5638/04 los prospectos autorizados por las fojas 82 a 116 y la información para el paciente autorizada por las fojas 118 a 124, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.686 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010736-15-7

DISPOSICIÓN N°

10100

Jfs

3

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....1.0.1.0.0ª los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.686 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5638/04.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004136-04-3.

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|---|---|---|
| Prospectos de información para el paciente. | e Anexo de Disposición N° 5638/04. (prospectos) | Prospectos de fs. 82 a 116, 125 a 159 y 168 a 202, corresponde desglosar de fs. 82 a 116. Información para el paciente de fs. 118 a 124, 161 a 167 y 204 a 210, corresponde desglosar de fs. 118 a 124. |

Rp.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.686 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

23 NOV. 2015

Expediente Nº 1-0047-0000-010736-15-7

DISPOSICIÓN Nº **E 10100**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

23 NOV. 2018  MSD

PROYECTO DE PROSPECTO

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

ZINTREPID®

EZETIMIBE / SIMVASTATINA

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

Comprimidos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

10100

FÓRMULA

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

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

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

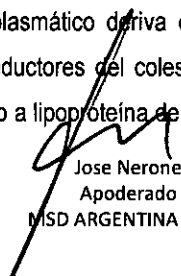
ZINTREPID es un producto reductor de los lípidos que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y los fitoesteroles relacionados, como así también la síntesis endógena de colesterol.

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

MECANISMO DE ACCIÓN

ZINTREPID

El colesterol plasmático deriva de la absorción intestinal y de la síntesis endógena. ZINTREPID contiene ezetimibe y simvastatina, dos compuestos reductores del colesterol con mecanismos de acción complementarios. ZINTREPID reduce el colesterol total (C-total) elevado, colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (C-LDL), Apolipoproteína B (Apo B), Triglicéridos (TG) y colesterol que no es HDL (C-No HDL),


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


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



y aumenta el colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (C-HDL) a través de una inhibición dual tanto de la absorción del colesterol como de su síntesis.

Ezetimibe

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

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

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

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

Simvastatina

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

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

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

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Ezetimibe

Después de la administración oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se une extensamente a un glucurónido fenólico (ezetimibe-glucurónido) farmacológicamente activo. La concentración plasmática máxima promedio (C_{max}) de ezetimibe-glucurónido se alcanza en el lapso de 1 a 2 horas y la de ezetimibe dentro de 4 a 12 horas. La biodisponibilidad absoluta de ezetimibe no puede determinarse dado que el compuesto es virtualmente insoluble en el medio acuoso adecuado para inyección.

[Signature]
 Jose Nerohe
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

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

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

Simvastatina

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

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

Distribución:

Ezetimibe

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

Simvastatina

Tanto simvastatina como el β -hidroxiácido se unen a proteínas plasmáticas en un 95%.

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

Metabolismo:

Ezetimibe

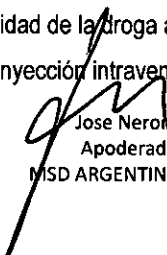
Ezetimibe se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado a través de la conjugación con glucurónido (una reacción fase II) con la subsecuente excreción biliar. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción fase I). Ezetimibe y ezetimibe-glucurónido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

Simvastatina

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

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

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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

Eliminación:

Ezetimibe

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

Simvastatina

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

INDICACIONES:

Prevención de la Enfermedad Cardiovascular

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

Prevención de Eventos Vasculares Mayores en pacientes con Enfermedad Renal Crónica

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

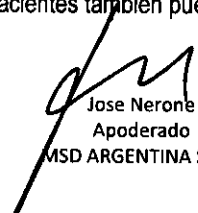
Hipercolesterolemia Primaria

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

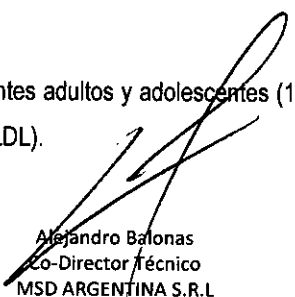
Se puede asociar fenofibrato a ZINTREPID en pacientes con hiperlipidemia mixta que requieran una reducción mayor de los TG y de las no-HDL-C, e incremento de las HDL-C.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo)

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:**

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

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

Pacientes con Enfermedad Coronaria

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

Pacientes con insuficiencia renal / Enfermedad Renal Crónica

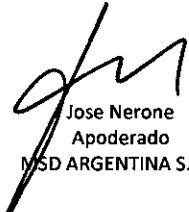
En los pacientes con insuficiencia renal leve ($TFG \geq 60$ ml/min/1,73 m²) no se requieren ajustar de la posología. En los pacientes con enfermedad renal crónica y $TFG < 60$ ml/min/1,73 m², la dosis de ZINTREPID es 10/20 mg una vez por día por la noche. En estos pacientes, el uso de dosis más altas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

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

Restricción de la dosis de 10/80 mg:

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

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

**Confidencial**


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

Co-administración con Fenofibrato:

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

Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota:

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

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

Uso en pacientes de edad avanzada:

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

Uso en pacientes pediátricos (10 a 17 años):

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

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 ZINTREPID no se recomienda en los pacientes con disfunción hepática moderada (puntaje de Child Pugh de 7 a 9) o grave (puntaje de Child Pugh > 9) (ver PRECAUCIONES, Características en los pacientes [Poblaciones especiales]).

Co-administración con otros medicamentos:

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

En pacientes que toman Amiodarona, Verapamilo o Diltiazem concomitantemente con ZINTREPID, la dosis de ZINTREPID no debe superar los 10/20 mg/día. (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Miopatía/Rabdomiólisis e INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS)

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

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ZINTREPID administrado con fibratos, a excepción del fenofibrato. Por lo tanto, la combinación de ZINTREPID con otros fibratos que no sea fenofibrato debe ser evitada. (Ver CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS,

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

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

Miopatía/Rabdomiólisis e INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

CONTRAINDICACIONES:

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

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

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

Miopatía/Rabdomiólisis:

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

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/Rabdomiólisis está relacionado con la dosis de simvastatina. En una base de datos de ensayos clínicos en los que 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, 24.747 (60%) de los cuales fueron incluidos en los estudios con un seguimiento medio de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% con 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos ensayos, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos medicamentos que interactúan fueron excluidos.

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

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con simvastatina 80 mg en comparación con otras estatinas con similar eficacia para la reducción de C-LDL. Por lo tanto, la dosis de 10/80 mg de ZINTREPID sólo debe utilizarse en pacientes que han estado tomando ZINTREPID 10/80 mg crónicamente (por ejemplo, por 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular y que tengan un alto riesgo de complicaciones cardiovasculares y no hayan logrado su objetivo de tratamiento con dosis más bajas y cuando los beneficios superen los potenciales riesgos. En

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

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

PROYECTO DE PROSPECTO

pacientes que toman ZINTREPID 10/80 mg y requieren un medicamento adicional con interacciones farmacológicas, se debe utilizar una dosis más baja de ZINTREPID o un régimen alternativo de ezetimibe-estatina con un menor potencial de interacciones farmacológicas. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES).

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

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

En el estudio IMProved Reduction of Outcomes: ZINTREPID Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con enfermedad coronaria recibieron azarosamente ZINTREPID 10/40 mg al día (n = 9067) o simvastatina 40 mg al día (n = 9077). Durante un promedio de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para ZINTREPID y el 0,1% para la simvastatina, donde se definió miopatía como debilidad muscular inexplicable o dolor con CK sérica ≥ 10 veces el límite superior normal (LSN) o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y <10 veces el LSN. La incidencia de rbdomiólisis fue de 0,1% para ZINTREPID y 0,2% para la simvastatina, donde se definió la rbdomiólisis como debilidad muscular inexplicable o dolor con CK sérica ≥ 10 veces el LSN con evidencia de lesión renal o CK $\geq 10,000$ mU/ml (Ver REACCIONES ADVERSAS).

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

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

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:

Debido a que ZINTREPID contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/Rbdomiólisis se ve incrementado por el uso concomitante de

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

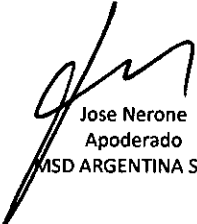
Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

**ZINTREPID con las siguientes drogas:****Drogas contraindicadas:**

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

Otras drogas:

- **Ácido fusídico:** En los pacientes en tratamiento concomitante con ácido fusídico y ZINTREPID el riesgo de miopatía/Rabdomiólisis puede tener un incremento (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS, otras interacciones medicamentosas). La co-administración con ácido fusídico no es recomendable. Se puede considerar la suspensión temporaria del tratamiento con ZINTREPID, en pacientes donde el uso de ácido fusídico sistémico es considerado esencial. En circunstancias excepcionales, donde tratamientos prolongados con ácido fusídico sistémico es necesario, por ej. en tratamientos de infecciones severas, los pacientes que estén tratados concomitantemente con ácido fusídico y ZINTREPID deben ser monitoreados.
- **Amiodarona:** En un estudio clínico, se reportó miopatía en el 6% de los pacientes que recibieron simvastatina 80 mg y amiodarona. **La dosis de ZINTREPID no debe superar los 10/20 mg diarios en pacientes que reciben concomitantemente medicación con amiodarona.** (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS)
- **Bloqueantes de canales de calcio:**
 - **Verapamilo o Diltiazem:** Los pacientes bajo tratamiento concomitante con diltiazem y simvastatina 80 mg tuvieron un incremento en el riesgo de miopatía. **La dosis de ZINTREPID no debe exceder los 10/20 mg diarios en pacientes que reciban concomitantemente medicación con verapamilo o diltiazem** (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS)
 - **Amlodipina:** En un estudio clínico, los pacientes en tratamiento concomitante con amlodipina y simvastatina 80 mg tuvieron un ligero incremento en el riesgo de miopatía (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS). **La dosis de ZINTREPID no debe exceder los 10/40 mg diarios en pacientes que reciban concomitantemente medicación con amlodipina.**
- **Lomitapida:** En pacientes con HFHo que reciben medicación concomitante con lomitapida la dosis de ZINTREPID no debe superar los 10/40 mg al día (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

**Confidencial**

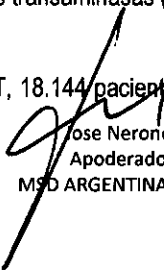

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

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

Enzimas Hepáticas:

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

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con enfermedad coronaria recibieron azarosamente ZINTREPID 10/40 mg al día (n = 9067) o simvastatina


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


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

PROYECTO DE PROSPECTO

40 mg al día (n = 9077). Durante un promedio de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de las elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 veces el Límite Superior Normal) fue 2,5% para ZINTREPID y 2,3% para simvastatina (Ver REACCIONES ADVERSAS).

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

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

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

ZINTREPID 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 ZINTREPID.

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 ZINTREPID en estos pacientes (Ver Poblaciones especiales).

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.

ZINTREPID:

ZINTREPID está contraindicado durante el embarazo.

Simvastatina:


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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



PROYECTO DE PROSPECTO

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

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

Ezetimibe:

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

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

PERÍODO DE LACTANCIA:

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

USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS:

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

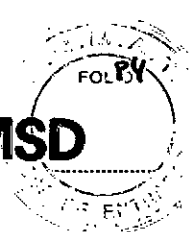
USO EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA:

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

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



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:

ZINTREPID:

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

Drogas contraindicadas:

Está contraindicado el uso concomitante con las siguientes drogas:

Inhibidores potentes del CYP3A4

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

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

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

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

Otras interacciones farmacológicas:

Fenofibrato: En un estudio clínico, en el cual se coadministró ZINTREPID 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día en 183 pacientes durante 12

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial

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

PROYECTO DE PROSPECTO

semanas, no hubo reportes de miopatía y ningún paciente experimentó eventos relacionados con la vesícula biliar. (Ver PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

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

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

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

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

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

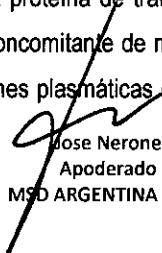
Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó el AUC promedio de ezetimibe total (ezetimibe + glucurónido de ezetimibe) aproximadamente un 55%. La reducción adicional del LDL-C derivada de agregar ZINTREPID a la colestiramina, puede verse disminuida por esta interacción.

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

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

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

Inhibidores de la proteína de transportadora OATP1B1: el ácido de simvastatina es un sustrato de la proteína transportadora OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas del ácido de simvastatina y un mayor riesgo de miopatía. (Ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.


Confidencial


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



PROYECTO DE PROSPECTO

PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiolisis).

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

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

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

Otras interacciones

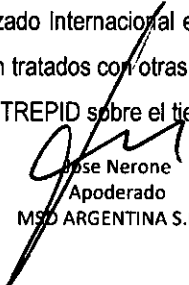
El jugo de pomelo contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden incrementar los niveles plasmáticos de las drogas metabolizadas por CYP3A4. El efecto del consumo habitual (un vaso diario de 250 ml) es mínimo (13% de incremento de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma,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

Anticoagulantes

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, simvastatina en dosis de 20-40 mg/día potenció ligeramente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, informado como Relación Internacional Normalizada (RIN), aumentó desde un nivel basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios realizados en voluntarios y en pacientes, respectivamente. En los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe determinarse antes de comenzar con la administración de ZINTREPID, 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 ZINTREPID se modifica o se discontinúa la terapia, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no estuvo asociado con sangrado, ni con cambios en el tiempo de protrombina en los pacientes que no recibían anticoagulantes.

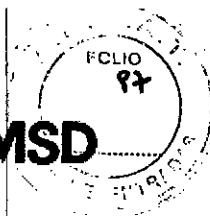
La administración concomitante de ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de 12 hombres voluntarios sanos. Hubo reportes en la etapa post-comercialización de incrementos en el Rango Normalizado Internacional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

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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



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

REACCIONES ADVERSAS:

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

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

Investigaciones:

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

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

Trastornos del Sistema nervioso:

Infrecuentes: mareos, dolor de cabeza.

Trastornos gastrointestinales:

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

Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo:

Infrecuentes: prurito, rash.

Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos:

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

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Infrecuentes: astenia, fatiga, malestar, edema periférico.

Trastornos psiquiátricos:

Infrecuentes: alteraciones del sueño.

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial

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

Investigaciones:

Frecuentes: incrementos en ALAT y/o ASAT.

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

Trastornos del Sistema nervioso:

Infrecuentes: dolor de cabeza, parestesia.

Trastornos gastrointestinales:

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

Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo:

Infrecuentes: prurito, rash, urticaria.

Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos:

Frecuentes: mialgia.

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

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

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

Trastornos psiquiátricos:

Infrecuentes: insomnio.

ZINTREPID en uso concomitante con Fenofibrato:

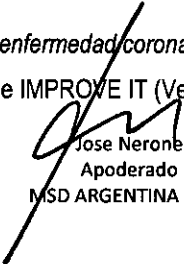
En un estudio clínico controlado, el perfil de reacciones adversas reportado del uso concomitante de ZINTREPID y fenofibrato fue concordante con lo reportado para ZINTREPID y/o fenofibrato por separado.

Pacientes pediátricos (10 a 17 años):

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

Pacientes con enfermedad coronaria

En el estudio de IMPROVE IT (Ver Estudios Clínicos), con 18.144 pacientes tratados con ZINTREPID 10/40 mg (n = 9,067, de los cuales 6% se


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

En el estudio clínico SHARP, con más de 9.000 pacientes tratados con ZINTREPID 10/20 mg al día (N=4.650) o placebo (N=4.620), los perfiles de seguridad fueron comparables durante un seguimiento medio de 4,9 años. En este ensayo, sólo se registraron eventos adversos graves y discontinuaciones debidas a eventos adversos. Las tasas de discontinuación debidas a eventos adversos fueron comparables (10,4% en pacientes tratados con ZINTREPID; 9,8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/Rabdomiólisis fue del 0,2% en los pacientes tratados con ZINTREPID y 0,1% en pacientes tratados con placebo. Elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3 veces LSN) ocurrieron en el 0,7% de los pacientes tratados con ZINTREPID frente al 0,6% de los pacientes tratados con placebo. En este ensayo, no hubo aumentos estadísticamente significativos de la incidencia de efectos adversos pre-especificados, incluyendo cáncer (9,4% para ZINTREPID, 9,5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de los cálculos biliares o pancreatitis.

Experiencias en el período de Post-comercialización

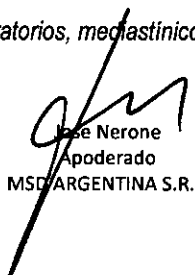
Las siguientes reacciones adversas han sido informadas durante la experiencia post comercialización con ZINTREPID o con alguno de sus componentes individuales o durante ensayos clínicos. Las reacciones adversas reportadas para ZINTREPID son concordantes con las previamente observadas con ezetimibe y/o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

Investigaciones: pruebas de función hepática alteradas.

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

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica.

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


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.


Confidencial


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

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Trastornos gastrointestinales: constipación, pancreatitis, gastritis.

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

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

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

Trastornos metabólicos y nutricionales: disminución del apetito.

Trastornos vasculares: sofocos, hipertensión.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor

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

Trastornos del sistema reproductor y mamas: disfunción eréctil

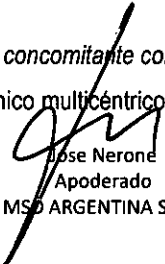
Trastornos psiquiátricos: depresión.

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

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

Ezetimibe en uso concomitante con fenofibrato

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con hiperlipidemia mixta, se trataron 625 pacientes en un


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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



**PROYECTO DE PROSPECTO**

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

Valores de laboratorio

En los ensayos clínicos controlados de co-administración, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST \geq 3 veces LSN, consecutivas) fue del 1,7% en los pacientes tratados con ZINTREPID. 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 (\geq 10 veces LSN) en 0,2% de los pacientes tratados con ZINTREPID.

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

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

ZINTREPID**Prevención de la Enfermedad Cardiovascular**

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

La media de edades de los pacientes fue de 63,6 años; 76% eran hombres, el 84% eran caucásicos, y el 27% eran diabéticos. El valor promedio de LDL-C al momento de sufrir el evento que los calificaba para ingresar al estudio fue de 80 mg/dl (2,1 mmol/L) para aquellos habían estado recibiendo tratamiento hipolipemiente (n = 6390) y 101 mg/dl (2,6 mmol/L) para los que no habían recibido tratamiento hipolipemiente previo (n =


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

**Confidencial**



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

PROYECTO DE PROSPECTO

11594). Antes de la internación por el evento de síndrome coronario agudo, el 34% de los pacientes se encontraban en tratamiento con estatinas. Al año, el LDL-C promedio para los pacientes que continuaban bajo tratamiento fue de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/L) para el grupo de ZINTREPID y 69,9 mg/dl (1,8 mmol/L) para el grupo de simvastatina en monoterapia. Por lo general, los valores de lípidos se obtuvieron para pacientes que seguían con el tratamiento del estudio.

El objetivo primario consistió en un compuesto de eventos de muerte de causa cardiovascular, eventos coronarios mayores (ECM; definidos como infarto de miocardio no fatal, angina inestable que requiere hospitalización, o cualquier procedimiento de revascularización coronaria que tuviera lugar al menos 30 días después de la asignación del tratamiento aleatorizado) y accidente cerebrovascular no fatal. El estudio demostró que el tratamiento con ZINTREPID proporcionó un beneficio creciente para la reducción del objetivo primario compuesto de muerte de causa cardiovascular, ECM, y el accidente cerebrovascular no fatal en comparación con simvastatina sola (reducción del riesgo relativo de 6,4%, $p=0,016$). El objetivo primario se produjo en 2572 de 9.067 pacientes (7 años de tasas de Kaplan-Meier [KM] 32,72%) en el grupo de ZINTREPID y 2742 de 9077 pacientes (tasa KM a los 7 años, 34,67%) en el grupo que sólo simvastatina (Ver la Figura 1 y en la Tabla 1.)

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



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



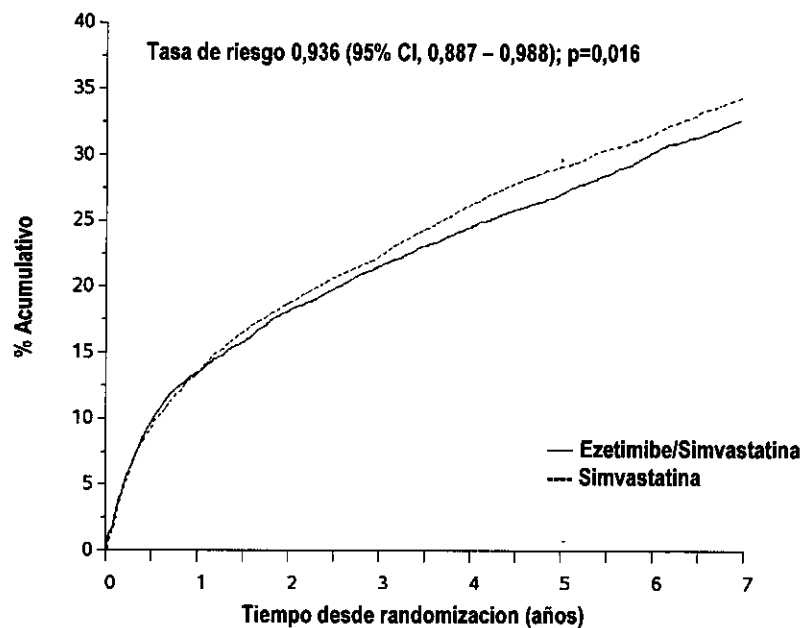
C Confidencial



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



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



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

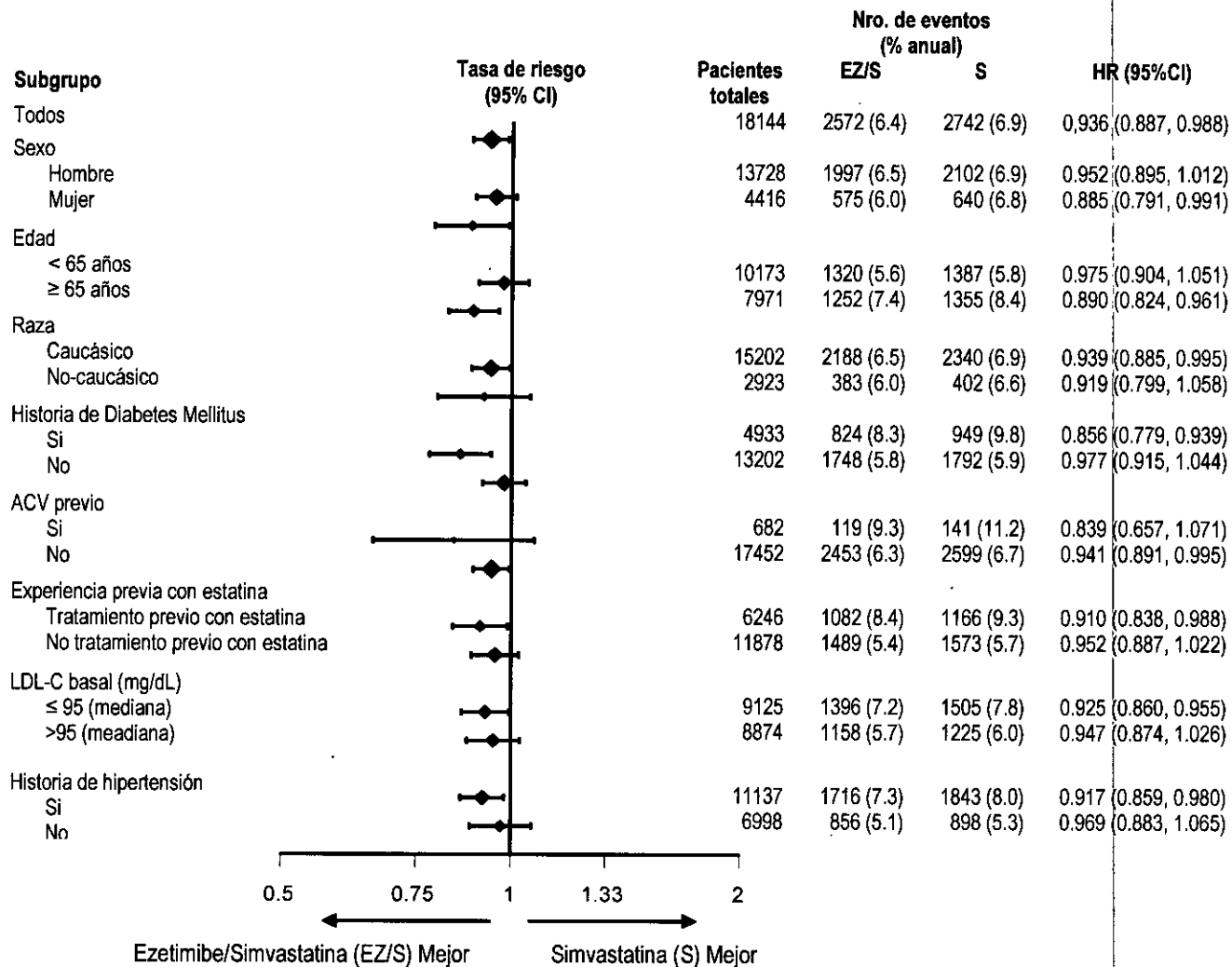

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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



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



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

C Confidencial

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

[Handwritten mark]

PROYECTO DE PROSPECTO

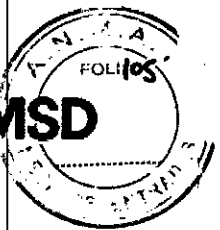


Tabla 1: Eventos vasculares mayores por grupo de tratamiento en todos los pacientes aleatorizados en IMPROVE-IT


| Resultado | ZINTREPID 10/40 mg* (N = 9067) | | Sinvastatina 40 mg† (N = 9077) | | Porcentaje (95% CI) | Valor-p |
|---|--------------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|------------------------|---------|
| | n | K-M % ‡ | N | K-M % ‡ | | |
| | Objetivo primario compuesto | | | | | |
| (Muerte de causa cardiovascular, Eventos coronarios mayores y accidente cerebrovascular no fatal) | 2572 | 32,72% | 2742 | 34,67% | 0.936 (0.887, 0.988) | 0,016 |
| Objetivo secundario compuesto | | | | | | |
| Muerte por CHD, IM no fatal, revascularización coronaria de urgencia después de 30 días | 1322 | 17,52% | 1448 | 18,88% | 0.912 (0.847, 0.983) | 0,016 |
| ECM, accidente cerebrovascular no fatal, muerte (todas las causas) | 3089 | 38,65% | 3246 | 40,25% | 0.948 (0.903, 0.996) | 0,035 |
| Muerte de causa cardiovascular, IM no-fatal, angina inestable que requiere hospitalización, revascularización, accidente cerebrovascular no fatal | 2716 | 34,49% | 2869 | 36,20% | 0.945 (0.897, 0.996) | 0,035 |
| Componentes del objetivo primario compuesto y objetivos de seguridad seleccionados (primeras apariciones del evento especificado en cualquier momento) | | | | | | |
| Muerte de causa cardiovascular | 537 | 6,89% | 538 | 6,84% | 1.000 (0.887, 1.127) | 0,997 |
| Evento coronario mayor: | | | | | | |
| IM no-fatal | 945 | 12,77% | 148 | 1,92% | 0.871 (0.798, 0.950) | 0.002 |
| Angina inestable que requiere hospitalización | 156 | 2,06% | 148 | 1,92% | 1.059 (0.846, 1.326) | 0.618 |
| Revascularización coronaria luego de 30 días | 1690 | 21,84% | 1793 | 23,36% | 0.947 (0.886, 1.012) | 0.107 |
| Accidente cerebrovascular no-fatal | 245 | 3,49% | 305 | 4,24% | 0.802 (0.678, 0.949) | 0.010 |
| IM totales (fatales y no-fatales) | 977 | 13,13% | 1118 | 14,82% | 0.872 (0.800, 0.950) | 0.002 |
| Accidente cerebrovascular total (fatales y no-fatales) | 296 | 4,16% | 345 | 4,77% | 0.857 (0.734, 1.001) | 0.052 |
| ACV no hemorrágico § | 242 | 3,48% | 305 | 4,23% | 0.793 (0.670, 0.939) | 0.007 |
| ACV hemorrágico | 59 | 0,77% | 43 | 0,59% | 1.377 (0.930, 2.040) | 0.110 |
| Muerte por cualquier causa | 1215 | 15,36% | 1231 | 15,28% | 0.989 (0.914, 1.070) | 0.782 |

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

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

‡ Estimación de Kaplan-Meier a los 7 años.

§ Incluye accidente cerebrovascular isquémico o de tipo indeterminado.


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial


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



Prevención de Eventos Vasculares Mayores en la Enfermedad Renal Crónica

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


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

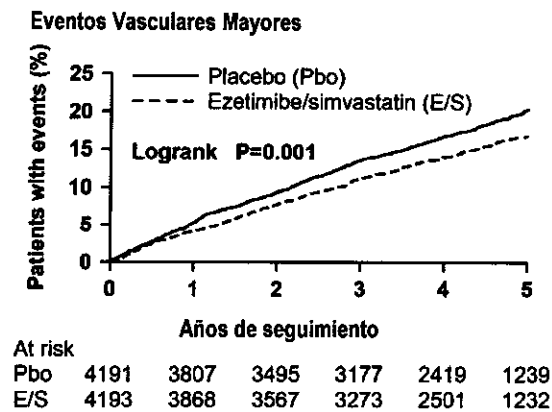
El objetivo primario compuesto mostró que ZINTREPID redujo significativamente el riesgo de eventos vasculares mayores (749 pacientes con eventos en el grupo placebo vs. 639 en el grupo de ZINTREPID), con una reducción del riesgo relativo de 16% (p= 0,001) (consulte la Figura 3).

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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

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


Los componentes individuales de los Eventos Vasculares Mayores en todos los pacientes aleatorizados se presentan en la Tabla 2.4. ZINTREPID redujo significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular y cualquier revascularización, con diferencias numéricas no significativas favoreciendo a ZINTREPID frente a infartos de miocardio y muerte coronaria.

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

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

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

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

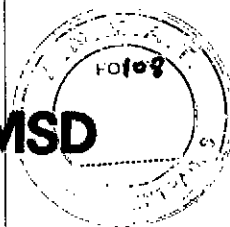
Hipercolesterolemia primaria
ZINTREPID

Se reportan cinco estudios doble ciego, multicéntricos, realizados con ZINTREPID en pacientes con hipercolesterolemia primaria: dos

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

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


PROYECTO DE PROSPECTO

comparaciones fueron con simvastatina, dos comparaciones fueron con atorvastatina, y una comparación fue con rosuvastatina.

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

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

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

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

^b Valores basales - ningún fármaco hipolipemiente

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

En un estudio diseñado de manera similar, los resultados para todos los parámetros lipídicos fueron generalmente consistentes. En un análisis


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.


Confidencial


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

combinado de estos dos estudios, la respuesta lipídica a ZINTREPID fue similar en pacientes con niveles de TG mayores o menores que 200 mg/dl.

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

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

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

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


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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

PROYECTO DE PROSPECTO




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

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

^a Para triglicéridos, % de cambio del promedio desde el valor basal
^b Valores basales - ningún fármaco hipolipemiente
^c p <0,05 para la diferencia con atorvastatina
^d p <0,05 para la diferencia con atorvastatina en dosis iguales a simvastatina (mg)

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


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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





PROYECTO DE PROSPECTO

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

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

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

^b Valores basales - ningún fármaco hipolipemiente

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


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

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

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

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

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


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial


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

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

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

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

^b Valores basales - ningún fármaco hipolipemiante

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

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

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

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

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

En un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, de 24 semanas de duración, 214 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

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

tiazolidindionas (rosiglitazona o pioglitazona) durante un mínimo de 3 meses y con simvastatina 20 mg durante un mínimo de 6 semanas con LDL-C promedio de 93 mg/dl, se aleatorizaron a recibir simvastatina 40 mg o los principios activos equivalentes a ZINTREPID 10/20 mg administrados conjuntamente.

ZINTREPID 10/20 mg fue significativamente más efectivo que duplicar la dosis de simvastatina a 40 mg para reducir las cifras de LDL-C (-21% y 0%, respectivamente), Total-C (-14% y -1%, respectivamente), Apo B (-14% y -2%, respectivamente) y no HDL-C (-20% y -2%, respectivamente) más allá de las reducciones observadas con simvastatina 20 mg. Los resultados para HDL-C y TG no fueron significativamente diferentes para los dos grupos de tratamiento. El tipo de tratamiento con tiazolidindiona no afectó los resultados.

Coadministración con fenofibrato

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

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

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

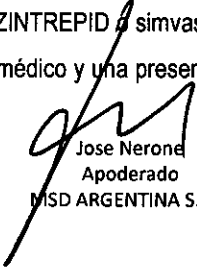
| Tratamiento (Dosis diaria) | N | Total-C | LDL-C | Apo B | HDL-C | TG ^a | No HDL-C |
|--------------------------------------|-----|---------|-------|-------|-------|-----------------|----------|
| Placebo | 60 | -1 | -4 | 0 | +1 | -3 | -2 |
| ZINTREPID 10/20 | 184 | -35 | -47 | -39 | +9 | -29 | -45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


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

^b Valores basales - ningún fármaco hipolipemiante

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

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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

PROYECTO DE PROSPECTO

o simvastatina (10 mg, 20 mg o 40 mg) en monoterapia durante 6 semanas, ZINTREPID 10/40 o simvastatina 40 mg en monoterapia durante las siguientes 27 semanas y, más tarde, ZINTREPID 10/10, 10/20, o 10/40 administrado de forma abierta durante 20 semanas.

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

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

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

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

^b Valores basales - ningún fármaco hipolipemiante


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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

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

Ezetimibe

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

Simvastatina

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

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

ZINTREPID

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

Ezetimibe

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

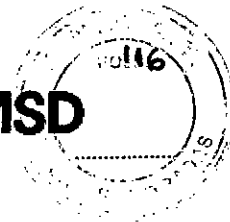
C Confidencial

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

10100



MSD



PROYECTO DE PROSPECTO

semanas, por lo general fue bien tolerada.

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

Simvastatina

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

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

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

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

PRESENTACIONES:

ZINTREPID 10/10, 10/20, 10/40 y 10/80 mg se presenta en envases conteniendo 7,10, 14, 20, 21, 28, 30, 50 y 60 comprimidos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Mantener el envase cerrado y protegido de la luz, a temperatura por debajo de los 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.686

Fabricado por: **MSD Technology Singapore Pte. Ltd.**, 21 Tuas South Avenue 6 – SINGAPUR.

FABRICADO EN SINGAPUR.

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

Directora Técnica: Cristina Wiede, Farmacéutica.

Fecha última revisión ANMAT

Jose Nerone
Aprobado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial

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

PROYECTO DE PROSPECTO**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****ZINTREPID®****EZETIMIBE / SIMVASTATINA****10/10 - 10/20 - 10/40 - 10/80 mg**

Comprimidos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

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

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

¿Qué es ZINTREPID?

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

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

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

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

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

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

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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

¿Cómo actúa ZINTREPID?

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

ZINTREPID se suma al efecto reductor del colesterol del fenofibrato.

¿Por qué mi médico me recetó ZINTREPID?

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

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

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

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

¿Cómo se puede tratar el colesterol alto?

El colesterol alto puede ser tratado de dos maneras principales:

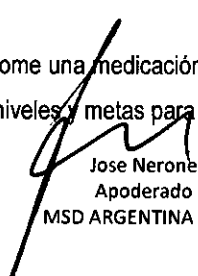
Cambios en el estilo de vida - lo cual incluye una dieta reductora del colesterol, mayor actividad física, y manejo del peso.

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

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

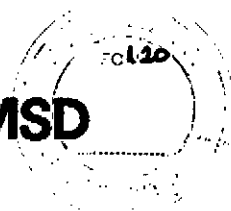
Es importante que continúe tomando ZINTREPID diariamente tal como se lo recetó su médico.

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


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C **Confidencial**


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



Uso en personas de edad avanzada

No existen precauciones especiales.

Uso en niños

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

¿Quién no debe tomar ZINTREPID?

Los pacientes que:

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

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

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

Informe a su médico sobre:

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

Lactancia: No utilice ZINTREPID si amamanta.

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

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


José Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Informe a su médico si es de origen chino.

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

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

¿Puedo tomar ZINTREPID con otros medicamentos o sustancias?


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

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

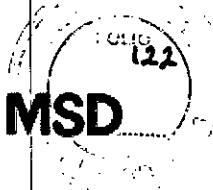
También resulta importante que informe a su médico si toma anticoagulantes (medicamentos que evitan la formación de coágulos en la sangre, como warfarina, fenprocumon o acenocumarol), colchicina (una medicación utilizada para la gota), niacina, o fenofibrato, otro derivado del ácido fibríco.

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


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.


Confidencial


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



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

¿Puedo manejar u operar maquinaria mientras uso ZINTREPID?

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

¿Cómo debo tomar ZINTREPID?

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

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

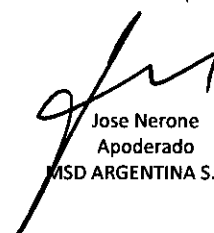
Tome ZINTREPID únicamente como se lo recetó el médico. Si toma más ZINTREPID que la recetada, tome contacto con su médico o farmacéutico.

¿Qué debo hacer si omito una dosis?

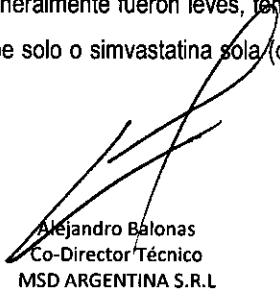
Trate de tomar ZINTREPID como se lo recetaron. Sin embargo, si omite una dosis, simplemente retome el cronograma habitual de un comprimido diario.

¿Qué efectos no deseados puede tener ZINTREPID?

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


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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

PROYECTO DE PROSPECTO

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

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

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

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

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

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

- se siente cansado o débil
- pérdida del apetito
- dolor abdominal superior
- orina oscura
- piel amarillenta o blanco del ojo amarillento

¿Cómo puedo aprender más sobre ZINTREPID y mi afección?

Puede obtener información adicional de su médico o farmacéutico.

¿Cómo debo conservar ZINTREPID?

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


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

PROYECTO DE PROSPECTO

¿Por cuánto tiempo debo guardar mi medicación?

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.686

Fabricado por: **MSD Technology Singapore Pte. Ltd.**, 21 Tuas South Avenue 6 – SINGAPUR.

FABRICADO EN SINGAPUR.

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

Directora Técnica: Cristina Wiede, Farmacéutica.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez:

WPPI- MK0653A-T-032015


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


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