



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-112058675- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-112058675- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VADEL / EZETIMIBA; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / EZETIMIBA 10 mg; aprobada por Certificado N° 51.814.

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VADEL / EZETIMIBA; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / EZETIMIBA 10 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2022-16979414-APN-DERM#ANMAT e información para

el paciente obrante en el documento IF-2022-16979578-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.814 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

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

EX-2021-112058675- -APN-DGA#ANMAT

mb

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.04.12 13:15:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.12 13:15:37 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

VADEL EZETIMIBA

Comprimidos 10 mg

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA:

Cada comprimido contiene:

Ezetimiba 10 mg.

Excipientes: lactosa, almidón pregelatinizado, avicel pH 101 FMC, croscarmelosa sódica, povidona K30 (PVP), lauril sulfato de sodio, poloxamer (kollifor p407), dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, csp.

ACCION TERAPEUTICA

Hipolipemiante.

INDICACIONES

Hipercolesterolemia primaria

Monoterapia: la administración de ezetimiba como monoterapia está indicada junto con una dieta apropiada para la reducción del colesterol total (CT), las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y la apolipoproteína B (apo B) en pacientes con hipercolesterolemia primaria. (heterocigota familiar y no familiar) en los casos en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera.

Combinación con inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa): la administración de ezetimiba con inhibidores de la HMG-CoA reductasa está indicada junto con una dieta apropiada para la reducción del CT, LDL-C y la apo B en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) que no están controlados adecuadamente con una estatina sola.

Hipercolesterolemia familiar homocigota:

Ezetimiba, administrado concomitantemente con una estatina, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con HFHo. Los pacientes podrán recibir también otros tratamientos complementarios (por ejemplo, aféresis de las LDL).

Sitosterolemia homocigota: ezetimiba está indicado como terapia adjunta a una dieta apropiada para reducir los niveles elevados de sitosterol y campesterol en pacientes con sitosterolemia familiar homocigota.

Antes de iniciar la terapia con ezetimiba deben ser excluidas y apropiadamente tratadas las causas secundarias de dislipidemia tales como: diabetes, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica o drogas que incrementan LDL-C y disminuyen HDL-C, como los esteroides anabólicos, corticosteroides y progestágenos.

Prevención de acontecimientos cardiovasculares: Ezetimiba está indicado para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares (ver propiedades farmacodinámicas) en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA) cuando se añade a un tratamiento en curso con estatina o cuando se inicia un tratamiento junto con una estatina.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Debe tenerse en cuenta que los pacientes tratados con ezetimiba deben recibir concomitantemente una dieta hipocolesterolemiante que debe ser mantenida durante todo el período de tratamiento.

La dosis habitualmente recomendada de ezetimiba es de 1 comprimido de 10 mg una vez por día, que puede ser administrado con alimentos o en ayunas.





Ezetimiba puede ser administrado conjuntamente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa para incrementar su efecto. En estos casos se aconseja que la dosis diaria de ezetimiba sea ingerida al mismo tiempo que la dosis utilizada del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Cuando Vadel se añade a una estatina, debe continuarse con la administración de la estatina a la dosis de inicio habitual de la misma, o bien continuar con la dosis más alta previamente establecida. En cualquier caso, deben consultarse las instrucciones posológicas de la estatina.

Uso en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA

Para conseguir una reducción incremental de los eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA, Vadel puede administrarse con una estatina que tenga un beneficio cardiovascular demostrado.

Co-administración con secuestrantes de ácidos biliares

Ezetimiba Teva deberá tomarse al menos 2 horas antes ó 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Población pediátrica

El inicio del tratamiento debe realizarse bajo la supervisión de un especialista.

Niños y adolescentes de 6 años o mayores: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba en niños de 6 a 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las Advertencias y precauciones, reacciones adversas y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Cuando Vadel se administra junto con una estatina en niños, deben consultarse las instrucciones posológicas de la estatina.

Niños menores de 6 años: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba en niños menores de 6 años. No se dispone de datos.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Vadel en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con Vadel en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh > 9) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS /PROPIEDADES.).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Forma de administración

Para uso oral.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Ezetimiba es un compuesto reductor de lípidos que inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol y fitoesteroles relacionados.

En estudios clínicos se ha demostrado que ezetimiba reduce el CT, LDL-C, triglicéridos (TG) y la apo B incrementando al mismo tiempo las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia.

La administración de ezetimiba conjuntamente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa es efectiva para mejorar el perfil lipídico incluso más allá del efecto de cada una de estas drogas por separado. No ha sido establecido el efecto de ezetimiba sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, tanto administrado solo como en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Ezetimiba es una nueva clase de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Ezetimiba es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes hipocolesterolemiantes (por ejemplo, estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido





fibrico y estanoles de origen vegetal). La diana molecular de ezetimiba es el transportador de esteroles, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.

Ezetimiba se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y estos diferentes mecanismos juntos proporcionan una reducción complementaria del colesterol. En un ensayo clínico de 2 semanas de duración en el que se incluyeron 18 pacientes con hipercolesterolemia, ezetimiba inhibió la absorción intestinal de colesterol en un 54 % en comparación con placebo.

Efectos farmacodinámicos

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba para inhibir la absorción de colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción de [¹⁴C]-colesterol sin mostrar efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL.

La administración de ezetimiba con una estatina es eficaz para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA.

Eficacia clínica y seguridad

En ensayos clínicos controlados, ezetimiba tanto en monoterapia como administrado junto con una estatina, redujo significativamente el colesterol total (C-total), el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), la apolipoproteína B (Apo B) y los triglicéridos (TG) y aumentó el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia.

Hipercolesterolemia primaria

En un estudio doble ciego y controlado con placebo de 8 semanas de duración, se aleatorizaron 769 pacientes con hipercolesterolemia que ya estaban con una estatina en monoterapia y que no habían alcanzado el objetivo de C-LDL (2,6 a 4,1 mmol/l [100 a 160 mg/dl] dependiendo de las características basales) señalado por el "National Cholesterol Education Program" (NCEP), a 10 mg de ezetimiba o placebo, además de continuar recibiendo la estatina.

Entre los pacientes tratados con una estatina que no habían alcanzado el objetivo de C-LDL al inicio del estudio (~82 %), un porcentaje significativamente superior de pacientes aleatorizados a ezetimiba alcanzaron el objetivo de C-LDL en la evaluación final del estudio, en comparación con el porcentaje de pacientes aleatorizados a placebo, 72% y 19%, respectivamente. Las reducciones correspondientes de C-LDL fueron significativamente diferentes (25% y 4% para ezetimiba frente a placebo, respectivamente). Además, ezetimiba, añadida al tratamiento previo con una estatina, disminuyó significativamente los valores de C-total, Apo B y TG y elevó los de C-HDL, en comparación con placebo. Ezetimiba o placebo añadidos al tratamiento con una estatina redujeron la mediana de la proteína C reactiva un 10 % ó 0 % frente al basal, respectivamente.

En dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, con 1.719 pacientes con hipercolesterolemia primaria y de 12 semanas de duración, ezetimiba a dosis de 10 mg redujo significativamente los niveles de C-total (13%), C-LDL (19%), Apo B (14%) y TG (8%) y aumentó los niveles de C-HDL (3%) en comparación con placebo. Además, ezetimiba no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de las vitaminas liposolubles A, D y E, no modificó el tiempo de protrombina y, como otros fármacos hipolipemiantes, no afectó a la producción de hormonas esteroideas por la corteza suprarrenal.

En un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado (ENHANCE), 720 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota fueron aleatorizados para recibir ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg (n= 357) o simvastatina 80 mg (n= 363) durante 2 años. El criterio principal de valoración del ensayo fue



investigar el efecto del tratamiento combinado de ezetimiba/simvastatina sobre el grosor de la íntima media de la arteria carótida en comparación con simvastatina en monoterapia. Aún no se ha demostrado el impacto de este marcador indirecto sobre la morbimortalidad cardiovascular.

El criterio principal de valoración, el cambio en la media del grosor de la íntima media de los seis segmentos de la carótida, no difirió de forma significativa ($p=0,29$) entre los dos grupos de tratamiento, determinado por ecografía modelo B. Con ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg o simvastatina 80 mg sola, el grosor de la íntima media aumentó 0,0111 mm y 0,0058 mm, respectivamente, durante los 2 años de duración del ensayo (grosor medio basal de la íntima media 0,68 mm y 0,69 mm respectivamente). Ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg, disminuyó el C-LDL, el C-total, Apo-B y los triglicéridos significativamente más que simvastatina 80 mg. El porcentaje de aumento del C-HDL fue similar en los dos grupos de tratamiento. Las reacciones adversas comunicadas para ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido.

Población pediátrica

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, 138 pacientes (59 chicos y 79 chicas), de 6 a 10 años de edad (edad media de 8,3 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar con niveles basales de C-LDL entre 3,74 y 9,92 mmol/l fueron aleatorizados a ezetimiba 10 mg o placebo durante 12 semanas.

En la semana 12, ezetimiba redujo significativamente el C-total (-21% frente a 0%), el C-LDL (-28% frente a -1%), Apo-B (-22% frente a -1%) y el colesterol no-HDL (-26% frente a 0%) comparado con placebo. Los resultados de los dos grupos de tratamiento fueron similares para TG y C-HDL (-6% frente a +8% y +2% frente a +1%, respectivamente).

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado de 142 chicos (escala de Tanner II o superior) y 106 chicas postmenáuricas, de entre 10 y 17 años de edad (media de edad de 14,2 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) y con niveles basales de C-LDL entre 4,1 y 10,4 mmol/l, fueron aleatorizados a ezetimiba 10 mg administrado junto con simvastatina (10, 20 o 40 mg) o simvastatina (10, 20 o 40 mg) en monoterapia durante 6 semanas, a ezetimiba administrado junto con 40 mg de simvastatina o 40 mg de simvastatina en monoterapia durante las siguientes 27 semanas y, más tarde, a ezetimiba administrado de forma abierta con simvastatina (10 mg, 20 mg o 40 mg) durante 20 semanas.

A la semana 6, ezetimiba administrado junto con simvastatina (a todas las dosis) redujo significativamente el C-total (38% frente a 26%), el C-LDL (49% frente a 34%), Apo B (39% frente a 27%) y el colesterol no-HDL (47% frente a 33%) 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 C-HDL (-17% frente a -12% y +7% frente a +6%, respectivamente).

A la semana 33, los resultados fueron coherentes con los obtenidos a la semana 6 y significativamente más pacientes que tomaron ezetimiba y 40 mg de simvastatina (62%) alcanzaron el objetivo ideal del NECP AAP (< 2,8 mmol/L [110 mg/dL]) para el C-LDL en comparación con los que tomaron 40 mg de simvastatina (25%). A la semana 53, el final de la extensión abierta, se mantenían los efectos en los parámetros lipídicos.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ezetimiba administrado junto con una dosis de simvastatina por encima de 40 mg al día en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años de edad.

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de la administración de ezetimiba junto con simvastatina en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad. No se ha estudiado la eficacia a largo plazo de la terapia con ezetimiba en pacientes menores de 17 años de edad para reducir la morbilidad y mortalidad en la edad adulta. Prevención de acontecimientos cardiovasculares El estudio IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con control activo realizado en



18.144 pacientes reclutados en los 10 días siguientes a una hospitalización por un síndrome coronario agudo (SCA; infarto agudo de miocardio [IM] o angina inestable [AI]). Los pacientes tenían un C-LDL de ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) en el momento en que presentaron el SCA si no habían estado tomando un tratamiento hipolipemiente o de ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) si habían estado recibiendo un tratamiento hipolipemiente. Se aleatorizó a todos los pacientes en una proporción de 1:1 para recibir ezetimiba/simvastatina 10/40 mg (n=9.067) o simvastatina 40 mg (n=9.077) y seguidos durante una mediana de 6,0 años.

La edad media de los pacientes era de 63,6 años; el 76% eran varones, el 84% eran de raza blanca y el 27% eran diabéticos. El valor medio de C-LDL en el momento que los pacientes presentaron el acontecimiento para ser admitidos en el estudio era de 80 mg/dl (2,1 mmol/l) en los que recibían tratamiento hipolipemiente (n=6.390) y de 101 mg/dl (2,6 mmol/l) en los que no habían recibido tratamiento hipolipemiente previo (n=11.594). Antes de la hospitalización por el acontecimiento de SCA, el 34% de los pacientes recibían tratamiento con estatinas. Al cabo de un año, el C-LDL medio en los pacientes que seguían en tratamiento era de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) en el grupo de ezetimiba/simvastatina y de 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) en el grupo de simvastatina en monoterapia. Los valores de lípidos se determinaron generalmente en los pacientes que seguían recibiendo el tratamiento del estudio.

El criterio de valoración principal fue una combinación de muerte cardiovascular, acontecimientos coronarios importantes (definidos como IM no mortal, AI documentada que requirió hospitalización o cualquier procedimiento de revascularización coronaria realizado al menos 30 días después de la asignación del tratamiento aleatorizado) y accidente cerebrovascular no mortal. El estudio demostró que el tratamiento con ezetimiba, cuando se añade a simvastatina, proporcionó un beneficio mayor en la reducción del criterio de valoración principal compuesto de muerte cardiovascular, acontecimientos coronarios importantes y accidente cerebrovascular no mortal que el tratamiento con simvastatina sola (reducción del riesgo relativo del 6,4%, p=0,016). El criterio de valoración principal se produjo en 2.572 de los 9.067 pacientes del grupo de ezetimiba/simvastatina (tasa de Kaplan-Meier [KM] a los 7 años del 32,72%) y en 2.742 de los 9.077 pacientes del grupo de simvastatina sola (tasa de KM a los 7 años del 34,67%). (Ver Figura 1 y Tabla 2). Cabe esperar que este beneficio incremental para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares sea similar con la administración conjunta de otras estatinas. La tasa de mortalidad total no cambió en este grupo de pacientes de alto riesgo (ver Tabla 2).

Se observó un beneficio general en todos los tipos de accidente cerebrovascular; sin embargo, hubo un pequeño aumento no significativo de la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de ezetimiba/simvastatina en comparación con el grupo de simvastatina sola (ver Tabla 2). El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con ezetimiba administrada conjuntamente con estatinas más potentes no se ha evaluado en estudios de resultados a largo plazo.

Por lo general, el efecto del tratamiento con ezetimiba/simvastatina fue similar a los resultados globales en numerosos subgrupos, definidos en función del sexo, la edad, la raza, antecedentes de diabetes, las concentraciones iniciales de lípidos, el tratamiento previo con estatinas, accidente cerebrovascular previo y la hipertensión.

Figura 1: Efecto de ezetimiba/simvastatina sobre el criterio de valoración principal compuesto de muerte cardiovascular, acontecimiento coronario importante o accidente cerebrovascular no mortal



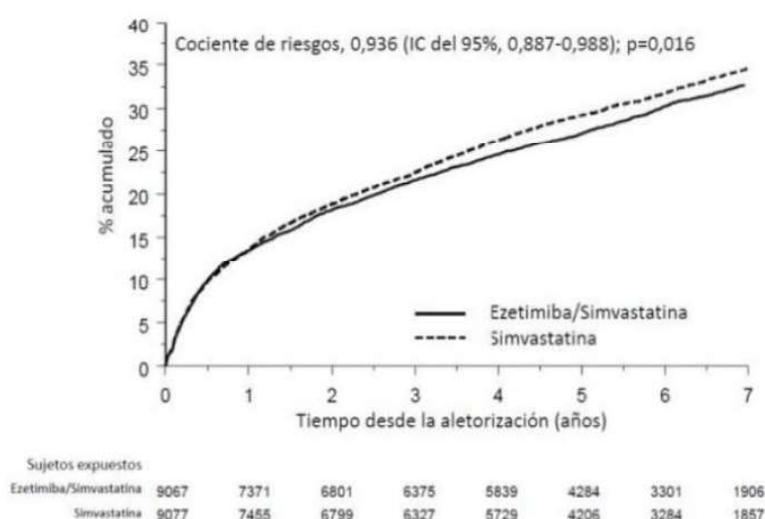


Tabla 2 Acontecimientos cardiovasculares importantes por grupo de tratamiento en todos los pacientes aleatorizados en IMPROVE-IT

| Resultado | Ezetimiba/simvastatina 10/40 mg ^a (n=9.067) | | Simvastatina 40 mg ^b (n=9.077) | | Cociente de riesgo (IC del 95%) | Valor de p |
|--|--|--------------------|---|--------------------|---------------------------------|------------|
| | n | K-M % ^c | n | K-M % ^c | | |
| Criterio de valoración principal compuesto de eficacia | | | | | | |
| (muerte cardiovascular, acontecimientos coronarios importantes y accidente cerebrovascular no mortal) | 2572 | 32.72% | 2742 | 34.67% | 0,936 (0,887, 0,988) | 0,016 |
| Criterios de valoración secundarios compuestos de eficacia | | | | | | |
| Muerte por CC, IM no mortal, revascularización coronaria urgente después de 30 días | 1322 | 17.52% | 1448 | 18.88% | 0,912 (0,847, 0,983) | 0,016 |
| Acontecimientos coronarios importantes, accidente cerebrovascular no mortal, muerte (todas las causas) | 2089 | 38.65% | 3246 | 40.25% | 0,948 (0,903, 0,996) | 0,035 |
| Muerte cardiovascular, IM no mortal, angina inestable que requiere hospitalización, cualquier revascularización, accidente cerebrovascular no mortal | 2716 | 34.49% | 2869 | 36.20% | 0,945 (0,897, 0,996) | 0,035 |
| Componentes del criterio de valoración principal compuesto y criterios de valoración de eficacia seleccionados (primera aparición de un evento específico en cualquier momento) | | | | | | |
| Muerte cardiovascular | 537 | 6.89% | 538 | 6.84% | 1,000 (0,887, 1,127) | 0,997 |



| | | | | | | |
|---|------|--------|------|--------|----------------------------|-------|
| Episodio coronario importante: | | | | | | |
| IM no mortal | 945 | 12.77% | 1083 | 14.41% | 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 después de 30 días | 1690 | 21.84% | 1793 | 23.36% | 0,947 (0,886, 1,012) | 0.107 |
| Accidente cerebrovascular no mortal | 245 | 3.49% | 305 | 4.24% | 0,802 (0,678, 0,949) | 0.010 |
| Todos los IM (mortales y no mortales) | 977 | 13.13% | 1118 | 14.82% | 0,872 (0,800, 0,950) | 0.002 |
| Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales) | 296 | 4.16% | 345 | 4.77% | 0,857 (0,734, 1,001) | 0.052 |
| Accidente cerebrovascular no hemorrágico ^d | 242 | 3.48% | 305 | 4.23% | 0,793 (0,670, 0,939) | 0.007 |
| Accidente cerebrovascular 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 |

^a al 6% se les aumenta la dosis a ezetimiba/simvastatina 10/80 mg.

^b al 27% se les aumenta la dosis a simvastatina 80 mg.

^c estimación de Kaplan-Meier a 7 años.

^d incluye accidente cerebrovascular isquémico o accidente cerebrovascular de cualquier tipo

Prevención de Acontecimientos Vasculares Importantes en la Enfermedad Renal Crónica

El Study of Heart and Renal Protection (SHARP), fue un estudio multi-nacional, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, realizado en 9.438 pacientes con insuficiencia renal crónica, un tercio de los cuales estaban en diálisis al principio del estudio. Un total de 4.650 pacientes fueron asignados a una combinación a dosis fijas de ezetimiba 10 mg con simvastatina 20 mg y 4.620 a placebo, y seguidos durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían una edad media de 62 años y el 63% eran varones, el 72% era de raza blanca, el 23% eran diabéticos y, en aquellos que no estaban en diálisis, el índice de filtración glomerular medio estimado fue 26,5 ml/min/1,73 m². No hubo criterio de entrada por lípidos. El C-LDL medio inicial fue de 108 mg/dl. Después de un año, incluyendo a los pacientes que ya no tomaban la medicación del estudio, el C-LDL se redujo en un 26% en relación a placebo por simvastatina 20 mg sola y un 38% con ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg.

La comparación primaria del protocolo especificado del SHARP fue el análisis por intención de tratar "acontecimientos vasculares importantes" (definido como IM no mortal o muerte cardiaca, accidente cerebrovascular o cualquier procedimiento de revascularización) sólo en aquellos pacientes inicialmente aleatorizados a los grupos de ezetimiba en combinación con simvastatina (n=4.193) o placebo (n=4.191). Los análisis secundarios incluyeron la misma combinación analizada para la cohorte completa aleatorizada (al principio del estudio o en el año 1) para ezetimiba en combinación con simvastatina (n=4.650) o para placebo (n=4.620), así como los componentes de esta combinación.

El análisis del criterio principal de valoración demostró que ezetimiba en combinación con simvastatina redujo significativamente el riesgo de acontecimientos vasculares importantes (749 pacientes con acontecimientos en el grupo placebo frente a 639 en el grupo de ezetimiba en combinación con simvastatina) con una reducción del riesgo relativo del 16% (p=0,001).





Sin embargo, el diseño de este estudio no tuvo en consideración una contribución separada de la eficacia del componente ezetimiba para reducir significativamente el riesgo de acontecimientos vasculares importantes en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Los componentes individuales de acontecimientos vasculares importantes en todos los pacientes aleatorizados se presentan en la Tabla 3. La ezetimiba en combinación con simvastatina redujo significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular y de cualquier revascularización, con diferencias numéricas no significativas a favor de ezetimiba en combinación con simvastatina en infarto de miocardio no mortal y muerte cardíaca.

Tabla 3 Acontecimientos vasculares importantes por grupo de tratamiento en todos los pacientes aleatorizados en SHARP^a

| Resultado | Ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg (n= 4650) | Placebo (n = 4620) | Índice de riesgo (IC del 95%) | Valor de p |
|---|---|--------------------|-------------------------------|------------|
| Acontecimientos vasculares importantes | 701 (15,1%) | 814 (17,6%) | 0,85 (0,77 – 0,94) | 0,001 |
| IM no mortal | 134 (2,9%) | 159 (3,4%) | 0,84 (0,66 – 1,05) | 0,12 |
| Muerte cardíaca | 253 (5,4%) | 272 (5,9 %) | 0,93 (0,78 – 1,10) | 0,38 |
| Cualquier accidente cerebrovascular | 171 (3,7%) | 210 (4,5%) | 0,81 (0,66 – 0,99) | 0,038 |
| Accidente cerebrovascular no hemorrágico | 131 (2,8%) | 174 (3,8%) | 0,75 (0,60 – 0,94) | 0,011 |
| Accidente cerebrovascular hemorrágico | 45 (1,0%) | 37 (0,8%) | 1,21 (0,78 – 1,86) | 0,40 |
| Cualquier revascularización | 284 (6,1%) | 352 (7,6%) | 0,79 (0,68 – 0,93) | 0,004 |
| Acontecimientos ateroscleróticos importantes (AAI) ^b | 526 (11,3%) | 619 (13,4%) | 0,83 (0,74 – 0,94) | 0,002 |

^a Análisis de intención de tratar en todos los pacientes de SHARP aleatorizados a ezetimiba en combinación con simvastatina o placebo, tanto a nivel inicial como en el año 1.

^b AAI; definidos como la combinación de IM no mortal, muerte coronaria, accidente cerebrovascular no hemorrágico o cualquier revascularización.

La reducción absoluta en el C-LDL alcanzada con ezetimiba en combinación con simvastatina fue menor entre los pacientes con un nivel inicial menor de C-LDL (2,5 mmol/l) y en pacientes en diálisis al principio del estudio que, en otros pacientes, y las reducciones del riesgo correspondientes en estos dos grupos se atenuaron.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)

Un estudio aleatorizado, doble ciego y de 12 semanas de duración incluyó a 50 pacientes con diagnóstico clínico y/o genotípico de HFHo que estaban recibiendo atorvastatina o simvastatina (40 mg) con o sin aféresis de LDL concomitante. Ezetimiba, administrado concomitantemente con atorvastatina (40 u 80 mg) o simvastatina (40 u 80 mg), redujo significativamente el C-LDL en un 15% en comparación con el aumento de la dosis de la monoterapia de simvastatina o atorvastatina desde 40 a 80 mg.

Estenosis aórtica

El estudio SEAS ("Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis") fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo con una mediana de duración de 4,4 años realizado en 1.873 pacientes con





estenosis aórtica (EA) asintomática, documentada por la velocidad del flujo del pico aórtico medida por Doppler dentro del intervalo 2,5 a 4,0 m/s. Sólo se incluyeron pacientes que se consideró que no requerían tratamiento con estatinas para reducir el riesgo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir placebo o ezetimiba 10 mg junto con simvastatina 40 mg al día.

El criterio principal de valoración fue la combinación de acontecimientos cardiovasculares importantes, que constan de muerte cardiovascular, cirugía de reemplazo de válvula aórtica, insuficiencia cardiaca congestiva debida a la progresión de la estenosis aórtica, infarto de miocardio no mortal, injerto de derivación de las arterias coronarias, intervención coronaria percutánea, hospitalización por angina inestable y accidente cerebrovascular no hemorrágico. Los criterios secundarios de valoración fueron la combinación de subgrupos de las categorías de acontecimientos del criterio principal de valoración.

Comparado con placebo, ezetimiba/simvastatina 10/40 mg no redujo significativamente el riesgo de acontecimientos cardiovasculares importantes. Los eventos contenidos en el objetivo primario se presentaron en 333 pacientes (35,3%) en el grupo de ezetimiba/simvastatina y en 355 pacientes (38,2%) en el grupo placebo (razón de riesgo en el grupo ezetimiba/simvastatina, 0,96; IC del 95%, 0,83 a 1,12; $p=0,59$). Se realizó reemplazo de la válvula aórtica en 267 pacientes (28,3%) en el grupo de ezetimiba/simvastatina y en 278 pacientes (29,9%) en el grupo placebo (razón de riesgo, 1,00; IC del 95%, 0,84 a 1,18; $p=0,97$). Menos pacientes tuvieron acontecimientos isquémicos en el grupo de ezetimiba/simvastatina ($n=148$) que en el grupo placebo ($n=187$) (razón de riesgo, 0,78; IC del 95%, 0,63 a 0,97; $p=0,02$), principalmente debido al menor número de pacientes que se sometieron a injerto de derivación de las arterias coronarias.

Se produjo cáncer con más frecuencia en el grupo de ezetimiba/simvastatina (105 frente a 70, $p=0,01$). No hay certeza de la importancia clínica de esta observación, ya que en el gran estudio SHARP, el número total de pacientes con cualquier cáncer nuevo (438 en el grupo de ezetimiba/simvastatina frente a 439 en el grupo placebo) no difirió. Además, en el estudio IMROVE-IT, el número total de pacientes con cualquier cáncer nuevo (853 en el grupo de ezetimiba/simvastatina frente a 863 en el grupo de simvastatina) no difirió significativamente. Por lo tanto, los resultados del estudio SEAS no pudieron ser confirmados por SHARP o IMPROVE-IT.

Farmacocinética

Absorción

Tras su administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y es ampliamente conjugada con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). La media de las concentraciones máximas plasmáticas (C_{max}) tiene lugar entre 1 y 2 horas en el caso de ezetimiba-glucurónido y entre 4 y 12 horas en el caso de ezetimiba. No pudo determinarse la biodisponibilidad absoluta de ezetimiba, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos adecuados para inyección.

La administración concomitante de alimentos (comidas con/sin alto contenido en grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimiba en su administración en forma de comprimidos de 10 mg de ezetimiba. Ezetimiba puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

Ezetimiba y el complejo ezetimiba-glucurónido se unen en un 99,7% y del 88 al 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Metabolismo o Biotransformación

Ezetimiba se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónidos (una reacción de fase II), con excreción biliar posterior. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). Ezetimiba y el complejo ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en plasma, representando aproximadamente del 10 al 20% y del 80





al 90% del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como el complejo ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una importante recirculación enterohepática. La semivida de ezetimiba y del complejo ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación

Tras la administración oral de ezetimiba marcada con C₁₄ (20 mg) a voluntarios, ezetimiba total supuso aproximadamente el 93 % de la radioactividad total en plasma. Aproximadamente el 78% y el 11% de la radioactividad administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente, a lo largo de los 10 días del periodo de recogida de muestras. A las 48 horas ya no había niveles de radioactividad detectables en plasma.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son unas dos veces más altas en las personas de edad avanzada (≥65 años) que en las jóvenes (18 a 45 años). Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los sujetos de edad avanzada y en los jóvenes tratados con ezetimibe. Por tanto, no se precisan ajustes de dosis en ancianos

Población pediátrica

Las farmacocinéticas de ezetimiba son similares en niños (de 6 años de edad o mayores) y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 6 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HFHo o HFH.

Insuficiencia hepática:

Luego de una única dosis de 10 mg de ezetimiba el AUC para ezetimiba total resultó 1.7 veces más elevada en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Score 5 a 6) en comparación con sujetos sanos. En un estudio en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) con administración repetida durante 14 días (10 mg al día), el valor medio del ABC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve.

Debido a que no se conocen los efectos del aumento de la exposición al ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda el uso de dicha droga en estos pacientes. (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Insuficiencia renal: luego de una única dosis de 10 mg de ezetimiba administrada a pacientes con enfermedad renal severa (n=8; Clearance de creatinina ≤ 30 ml/min/1.73 m²) los valores promedio de AUC para ezetimiba total, ezetimiba-glucurónido y ezetimiba, fueron aproximadamente 1.5 veces más elevados que los observados en sujetos sanos (n=9). No se consideró que este resultado fuera clínicamente importante. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con alteración renal.

En este estudio, otro paciente (sometido a trasplante renal y en tratamiento con múltiples medicamentos, entre ellos ciclosporina) presentó un aumento de la exposición a ezetimiba total de 12 veces.

Sexo

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente más altas (aproximadamente 20%) en las mujeres que en los hombres. Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los hombres y las mujeres tratados con ezetimiba. Por tanto, no se necesita ajustes de dosis en función del sexo.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios en animales sobre toxicidad crónica de ezetimiba no identificaron órganos diana para efectos tóxicos. En perros tratados con ezetimiba (≥ 0,03 mg/kg/día) durante cuatro semanas, la concentración de colesterol en bilis en la vesícula se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año de duración en perros a los que se administraron dosis de hasta 300 mg/kg/día, la





incidencia de colelitiasis no aumentó ni se observaron otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la relevancia de estos datos para los humanos. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

En estudios en los que se administró ezetimiba junto a estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente aquellos que se asocian típicamente a las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento solo con estatinas. Esto se atribuye a interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el tratamiento concomitante. No se produjeron tales interacciones en los estudios clínicos. Se produjeron miopatías en ratas sólo después de la exposición a dosis que fueron varias veces superiores a la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel de ABC para estatinas y de 500 a 2.000 veces el nivel de ABC para los metabolitos activos).

En una serie de ensayos "in vivo" e "in vitro" no se observó que ezetimiba tuviera potencial genotóxico ni cuando se administró sola ni junto con estatinas. Los resultados de los estudios de carcinogenicidad con ezetimiba fueron negativos.

Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de la rata macho o hembra, ni fue teratogena en la rata o el conejo, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba atravesó la barrera placentaria en la rata y la coneja gestante tratadas a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día. La administración concomitante de ezetimiba y estatinas no produjo teratogenicidad en la rata. En conejas gestantes, se observó un pequeño número de deformidades esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, reducción del número de vértebras caudales). La administración concomitante de ezetimiba y lovastatina produjo efectos embrioletales.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.

La combinación de ezetimiba con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas.

Debido a la ausencia de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas se contraindica el uso de ezetimiba durante la gestación, a menos que el beneficio potencial justifique los riesgos a los que puede ser sometido el feto.

Debido a que no se conoce si ezetimiba es excretado en la leche materna humana se contraindica el uso de ezetimiba durante la lactancia, a menos que el beneficio potencial justifique los riesgos a los que puede ser sometido el lactante. Debe tenerse en cuenta que todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están contraindicados en embarazadas y mujeres en período de lactancia. Por lo tanto, está contraindicada la administración conjunta de ezetimiba con inhibidores de la HMG-CoA reductasa en mujeres embarazadas y en período de lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cuando Vadel se administre junto con una estatina, debe consultarse el prospecto del medicamento asociado.

Insuficiencia hepática: debido a que se desconocen los efectos de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa no se recomienda el uso de la droga en estos pacientes.

PRECAUCIONES

Enzimas hepáticas:

En ensayos clínicos controlados en los que se administró ezetimiba junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x límite superior normal [LSN]). Cuando se administre ezetimiba junto a una estatina, deben realizarse pruebas de función hepática al inicio del tratamiento y





seguir las recomendaciones de la estatina a este respecto (ver Reacciones Adversas)

En el estudio IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), 18.144 pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA fueron aleatorizados para recibir ezetimiba/simvastatina 10/40 mg al día (n=9.067) o simvastatina 40 mg al día (n=9.077). Con una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times$ LSN) fue del 2,5% para ezetimiba/simvastatina y del 2,3% para simvastatina. (ver Reacciones Adversas). En un ensayo clínico controlado en el que más de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron aleatorizados para recibir ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg al día (n=4.650) o placebo (n=4.620) (mediana de seguimiento de 4,9 años), la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($> 3 \times$ LSN) fue del 0,7% para ezetimiba en combinación con simvastatina y del 0,6 % para placebo (ver Reacciones Adversas).

Sistema Musculoesquelético

En la experiencia post-comercialización con ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis tomaban una estatina concomitantemente con ezetimiba. Sin embargo, se han comunicado muy raramente casos de rabdomiólisis con ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimiba a otros fármacos que aumentan el riesgo de rabdomiólisis. Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por un nivel de la creatinina fosfoquinasa (CPK) > 10 veces el límite superior normal, ezetimiba, cualquier estatina y cualquiera de estos otros fármacos que el paciente esté tomando concomitantemente deben interrumpirse inmediatamente. Todos los pacientes que empiecen el tratamiento con ezetimiba deben ser advertidos del riesgo de miopatía y que deben informar rápidamente si aparece dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular sin causa aparente (ver Reacciones Adversas).

En el estudio IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA fueron aleatorizados para recibir ezetimiba/simvastatina 10/40 mg al día (n=9.067) o simvastatina 40 mg al día (n=9.077). Con una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue del 0,2% para ezetimiba/simvastatina y del 0,1% para simvastatina, donde la miopatía se definió como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK $\geq 10 \times 4$ de 20 LSN o dos valores consecutivos de CPK ≥ 5 y $< 10 \times$ LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1% para ezetimiba/simvastatina y del 0,2% para simvastatina, definiéndose rabdomiólisis como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK $\geq 10 \times$ LSN con lesión renal probada, dos valores consecutivos de CPK $\geq 5 \times$ LSN y $< 10 \times$ LSN con lesión renal probada o CPK ≥ 10.000 UI/l sin que se encuentre lesión renal. (ver Reacciones Adversas).

En un ensayo clínico controlado en el que más de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron aleatorizados para recibir ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg al día (n=4.650) o placebo (n=4.620) (mediana de seguimiento de 4,9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue del 0,2% para ezetimiba en combinación con simvastatina y del 0,1% para placebo (ver Reacciones Adversas).

Insuficiencia hepática

Dado que no se conocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda la administración de ezetimiba (ver Propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica

En un ensayo clínico controlado con placebo de 12 semanas se han evaluado la eficacia y seguridad de ezetimiba en pacientes entre 6 y 10 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar. En este grupo de edad, no se han estudiado los efectos de ezetimiba en periodos de





tratamiento superiores a 12 semanas (ver secciones Propiedades Farmacológicas, Posología y Reacciones Adversas).

No se ha estudiado ezetimiba en pacientes menores de 6 años de edad (ver Posología y Reacciones Adversas).

La eficacia y seguridad de ezetimiba, administrado junto con simvastatina en pacientes entre 10 y 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, han sido evaluadas en un ensayo clínico en chicos adolescentes (escala de Tanner II o superior) y chicas con al menos un año transcurrido desde su primera menstruación.

En este estudio controlado y limitado, generalmente no hubo ningún efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en los chicos y chicas adolescentes y ningún efecto en la duración del ciclo menstrual en las chicas. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto de ezetimiba sobre el crecimiento y la maduración sexual en periodos de tratamiento superiores a 33 semanas (ver Posología y Reacciones Adversas).

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de la administración de ezetimiba junto con dosis de simvastatina superiores a 40 mg al día en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años de edad.

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de la administración de ezetimiba junto con simvastatina en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad (ver Posología y Reacciones Adversas).

No se ha estudiado la eficacia a largo plazo de la terapia con ezetimiba en pacientes menores de 17 años de edad para reducir la morbilidad y mortalidad en la edad adulta.

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ezetimiba cuando se administra junto con fibratos.

Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse (ver Interacciones y Reacciones Adversas).

Ciclosporina

Se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento con ezetimiba en pacientes que reciben ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo ezetimiba y ciclosporina (ver Interacciones).

Anticoagulantes

Si se añade ezetimiba a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente (ver Interacciones).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones:

En los estudios preclínicos se ha demostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del sistema del citocromo P₄₅₀. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimiba y fármacos metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 del citocromo P₄₅₀ o por la N-acetiltransferasa.

En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinil estradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida o midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimiba cuando se administraron concomitantemente.

Antiácidos

La administración simultánea de antiácidos redujo la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante.

Colestiramina





La administración simultánea de colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (ABC) de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55 %. Es posible que el incremento en la reducción de C-LDL que se produciría al añadir ezetimiba a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción (ver Posología).

Fibratos

En pacientes que están recibiendo ezetimiba y fenofibrato, los médicos deben conocer el posible riesgo de coleditiasis y enfermedad de la vesícula biliar.

Si se sospecha coleditiasis en un paciente que está recibiendo ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse (ver Reacciones Adversas).

La administración concomitante con fenofibrato o genfibrozilo aumenta la concentración total de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces respectivamente).

No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba con otros fibratos.

Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir coleditiasis. En estudios en animales, algunas veces ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero no en todas las especies (ver Datos preclínicos sobre seguridad). No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

Estatinas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes cuando ezetimiba se administró junto con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

Ciclosporina

En un estudio, la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba a ocho pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min y en tratamiento estable con ciclosporina, produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) del área bajo la curva (ABC) media para ezetimiba total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n=17) que estaba recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio diferente, se encontró en un paciente con trasplante renal e insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros medicamentos, una exposición a ezetimiba total 12 veces superior a la encontrada en sujetos control que estaban recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio cruzado de 2 periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días y una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7, resultó en un aumento medio del 15 % en el ABC de ciclosporina (intervalo del 10 % de descenso al 51 % de aumento), en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de ezetimiba y ciclosporina sobre la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimiba en pacientes que reciben ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo ezetimiba y ciclosporina (ver Advertencias y Precauciones).

Anticoagulantes

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en doce varones adultos sanos. Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaron ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si se añade ezetimiba a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente (ver Advertencias y Precauciones).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia





Vadel administrado junto con una estatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver Contraindicaciones), en estos casos, debe consultarse el prospecto de la estatina.

Embarazo

Sólo se debe administrar Vadel a mujeres embarazadas si es claramente necesario. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo. Los estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia no han demostrado efectos lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal (ver Datos preclínicos de Seguridad).

Lactancia

No se debe utilizar Vadel durante la lactancia. Los estudios en ratas han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche materna. Se desconoce si en humanos ezetimiba se elimina en la leche materna.

Fertilidad

No hay ensayos clínicos disponibles sobre los efectos de ezetimiba sobre la fertilidad en humanos. Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho y hembra (ver Datos preclínicos de Seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, al conducir vehículos o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han comunicado casos de mareo.

REACCIONES ADVERSAS

En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de ezetimiba al día en monoterapia a 2.396 pacientes, con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas eran por lo general leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre ezetimiba y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre ezetimiba y placebo.

Ezetimiba administrado en monoterapia o coadministrado con una estatina:

Se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con ezetimiba (n=2.396) con una incidencia superior a placebo (n=1.159) o en pacientes tratados con ezetimiba coadministrado con una estatina (n=11.308) con una incidencia superior a los tratados con una estatina sola (n=9.361). Las reacciones adversas post-comercialización procedían de notificaciones de ezetimiba administrado solo o con una estatina. Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de ezetimiba (en monoterapia o en combinación con una estatina) o notificadas tras la comercialización de ezetimiba, ya sea administrado solo o con una estatina, se enumeran en la Tabla 1. Estas reacciones se presentan mediante el Sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

Se definen las frecuencias como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla1

| Sistema de clasificación de órganos | |
|--|--|
| Frecuencia | Reacción adversa |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| No conocida | trombocitopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| No conocida | hipersensibilidad; incluyendo erupción; urticaria; anafilaxia y angioedema |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Poco frecuentes | apetito disminuido |
| Trastornos psiquiátricos | |





| | |
|--|--|
| No conocida | depresión |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuentes | cefalea |
| Poco frecuentes | parestesia |
| No conocida | mareo |
| Trastornos vasculares | |
| Poco frecuentes | sofoco; hipertensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Poco frecuentes | tos |
| No conocida | disnea |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuentes | dolor abdominal; diarrea; flatulencia |
| Poco frecuentes | dispepsia; enfermedad por reflujo gastroesofágico; náuseas; boca seca; gastritis |
| No conocida | pancreatitis; estreñimiento |
| Trastornos hepato biliares | |
| No conocida | hepatitis; colestiasis; colecistitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Poco frecuentes | prurito; erupción; urticaria |
| No conocida | eritema multiforme |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Frecuentes | mialgia |
| Poco frecuentes | artralgia; espasmos musculares; dolor de cuello; dolor de espalda; debilidad muscular; dolor en una extremidad |
| No conocida | miopatía/rabdomiólisis (ver Advertencias y Precauciones) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Frecuentes | fatiga |
| Poco frecuentes | dolor torácico; dolor; astenia; edema periférico |
| Exploraciones complementarias | |
| Frecuentes | ALT y/o AST elevadas |
| Poco frecuentes | CPK elevada en sangre; gamma glutamiltransferasa elevada; prueba de función hepática anormal |

Ezetimiba coadministrada con fenofibrato:

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal (frecuente).

En un estudio multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados durante 12 semanas y 576 durante 1 año. En este estudio, 172 pacientes tratados con ezetimiba y fenofibrato completaron las 12 semanas de tratamiento y 230 pacientes tratados con ezetimiba y fenofibrato (incluyendo 109 que recibieron ezetimiba solo durante las primeras 12 semanas) completaron 1 año de tratamiento. Este estudio no fue diseñado para comparar grupos de tratamiento por acontecimientos poco frecuentes. Las tasas de incidencia (IC 95%) para elevaciones clínicamente importantes ($> 3 \times$ LSN, consecutivas) en las transaminasas séricas fueron 4,5 % (1,9; 8,8) y 2,7 % (1,2; 5,4) para fenofibrato en monoterapia y ezetimiba administrada concomitantemente con fenofibrato, respectivamente, ajustadas por exposición al tratamiento. Las tasas de incidencias correspondientes a colecistectomía fueron 0,6 % (0,0; 3,1) y 1,7 % (0,6; 4,0) para fenofibrato en monoterapia y ezetimiba administrada concomitantemente con fenofibrato, respectivamente (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones).

Población pediátrica (entre 6 y 17 años de edad)

En un estudio incluyendo pacientes pediátricos (de 6 a 10 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar (n=138), se observaron elevaciones de ALT y/o AST ($\geq 3 \times$ LSN, consecutivas) en el 1,1% (1 paciente) de los pacientes tratados con ezetimiba en comparación con el 0% en el grupo placebo. No hubo elevaciones de la CPK ($\geq 10 \times$ LSN). No se notificaron casos de miopatía.

En un estudio distinto realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n=248), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST ($\geq 3 \times$ LSN, consecutivas) en el 3% (4 pacientes)





en el grupo que tomaba ezetimiba/simvastatina en comparación con el 2% (2 pacientes) en el grupo que tomaba simvastatina sola; estas cifras fueron respectivamente 2% (2 pacientes) y 0% para la elevación de la CPK ($\geq 10 \times$ LSN). No se notificaron casos de miopatía.

Estos estudios no eran adecuados para la comparación de reacciones adversas raras.

Pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA

En el estudio IMPROVE-IT, realizado en 18.144 pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina 10/40 mg (n=9.067; de los cuales al 6% se les incrementó la dosis a ezetimiba/simvastatina 10/80 mg) o con simvastatina 40 mg (n=9.077; de los cuales al 27% se les incrementó la dosis a simvastatina 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante una mediana de seguimiento de 6,0 años. La tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue del 10,6% en los pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina y del 10,1% en los pacientes tratados con simvastatina. La incidencia de miopatía fue del 0,2% con ezetimiba/simvastatina y del 0,1% con simvastatina. La miopatía se definió como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK $\geq 10 \times$ LSN o dos valores consecutivos de CPK ≥ 5 y $< 10 \times$ LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1% con ezetimiba/simvastatina y del 0,2% con simvastatina, definiéndose rabdomiólisis como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK $\geq 10 \times$ LSN con lesión renal probada, dos valores consecutivos de CPK $\geq 5 \times$ LSN y $< 10 \times$ LSN con lesión renal probada o una CPK ≥ 10.000 UI/l sin que se encuentre lesión renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times$ LSN) fue del 2,5% con ezetimiba/simvastatina y del 2,3% con simvastatina. (Ver Advertencias y Precauciones). Se comunicaron efectos adversos relacionados con la vesícula biliar en el 3,1% de los pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina y en el 3,5% de los que recibieron simvastatina. La incidencia de hospitalizaciones por colecistectomía fue del 1,5% en ambos grupos de tratamiento. Durante el estudio se diagnosticaron casos de cáncer (definidos como nuevos casos de cáncer) en el 9,4% frente al 9,5%, respectivamente.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

En el estudio "Study of Heart and Renal Protection" (SHARP), que incluyó a más de 9.000 pacientes tratados con una combinación a dosis fija de ezetimiba 10 mg con simvastatina 20 mg al día (n=4.650) o placebo (n=4.620), los perfiles de seguridad fueron comparables durante una mediana de seguimiento de 4,9 años. En este ensayo, sólo se registraron acontecimientos adversos graves e interrupciones del tratamiento debidos a cualquier acontecimiento adverso. Las tasas de interrupciones del tratamiento debidas a acontecimientos adversos fueron comparables (10,4% en pacientes tratados con ezetimiba en combinación con simvastatina, 9,8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue del 0,2% en pacientes tratados con ezetimiba en combinación con simvastatina y del 0,1% en pacientes tratados con placebo. Las elevaciones consecutivas de las transaminasas ($> 3 \times$ LSN) se produjeron en el 0,7% de los pacientes tratados con ezetimiba en combinación con simvastatina, en comparación con el 0,6% de pacientes tratados con placebo (ver Advertencias y Precauciones). En este ensayo, no hubo aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de acontecimientos adversos pre-especificados, incluyendo cáncer (9,4% con ezetimiba en combinación con simvastatina, 9,5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de cálculos biliares o pancreatitis.

Valores de laboratorio:

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST $\geq 3 \times$ LSN, consecutivas) fue similar con ezetimiba (0,5 %) y con placebo (0,3 %). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con ezetimiba junto con una estatina fue del 1,3% y del 0,4% en los pacientes





tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo (ver Advertencias y Precauciones).

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK > 10 x LSN en 4 de 1.674 (0,2 %) pacientes a los que se les administró ezetimiba solo frente a 1 de 786 (0,1 %) pacientes a los que se les administró placebo y de 1 de 917 (0,1 %) pacientes a los que se les administró ezetimiba y una estatina frente a 4 de 929 (0,4 %) pacientes a los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a ezetimiba en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola) (ver Advertencias y Precauciones).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a:

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

SOBREDOSIFICACION

En ensayos clínicos, la administración de ezetimiba a 15 sujetos sanos a dosis de 50 mg/día durante 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue generalmente bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad tras dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba en ratas y ratones y dosis de 3.000 mg/kg en perros.

Se han comunicado unos pocos casos de sobredosis con ezetimiba; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas comunicadas no han sido graves. En caso de sobredosis, deberán instaurarse medidas sintomáticas y de apoyo.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 /4 658-7777”.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo estos dos últimos PARA USO HOSPITALARIO.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.814

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Directora Técnica: Rosana Colombo (Farmacéutica)

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ULTIMA REVISION:

[LOGO]





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. VADEL EX-2021-112058675- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.22 11:41:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.22 11:41:58 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Vadel®
Ezetimiba 10 mg
Comprimidos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Contenido del prospecto:

- 1. Qué es VADEL y para qué se utiliza.**
- 2. Qué necesita saber antes de comenzar a usar VADEL.**
- 3. Cómo tomar VADEL.**
- 4. Posibles efectos adversos.**
- 5. Conservación de VADEL.**
- 6. Información adicional**

1. Qué es VADEL y para qué se utiliza.

Vadel es un medicamento para reducir los niveles elevados de colesterol.

Vadel reduce las concentraciones de colesterol total, colesterol "malo" (colesterol LDL) y unas sustancias grasas llamadas triglicéridos que circulan en la sangre. Además, Vadel eleva las concentraciones del colesterol "bueno" (colesterol HDL).

Ezetimiba, el principio activo de Vadel, actúa reduciendo el colesterol absorbido en el tubo digestivo.

Vadel se suma al efecto para bajar el colesterol de las estatinas, un grupo de medicamentos que reducen el colesterol fabricado por el propio organismo.

El colesterol es una de las sustancias grasas que se encuentran en la corriente sanguínea. Su colesterol total se compone principalmente del colesterol LDL y el HDL.

El colesterol LDL a menudo se denomina colesterol "malo" porque puede acumularse en las paredes de sus arterias formando placas. Con el tiempo, esta acumulación de placa puede provocar un estrechamiento de las arterias. Este estrechamiento puede hacer más lento o interrumpir el flujo sanguíneo a órganos vitales como el corazón y el cerebro. Esta interrupción del flujo sanguíneo puede provocar un infarto de miocardio 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 las protege de las enfermedades cardíacas.

Los triglicéridos son otro tipo de grasas en su sangre que pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardíaca.

Se usa en pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol únicamente con una dieta reductora del colesterol. Mientras toma este medicamento debe seguir una dieta reductora del colesterol.

Vadel se usa junto con una dieta reductora del colesterol si tiene:

- niveles elevados en sangre de colesterol (hipercolesterolemia primaria [familiar heterocigota y no familiar])
 - junto con una estatina, cuando su nivel de colesterol no está bien controlado con una estatina sola,
 - solo, cuando el tratamiento con la estatina es inapropiado o no es tolerado.





- una enfermedad hereditaria (hipercolesterolemia familiar homocigota), la cual aumenta el nivel de colesterol en la sangre. También le recetarán una estatina y puede que también le receten otros tratamientos.

Si tiene una enfermedad cardíaca, Vadel combinado con medicamentos para bajar el colesterol denominados estatinas, reducen el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cirugía para aumentar el flujo sanguíneo del corazón u hospitalización por dolor en el pecho. Vadel no le ayuda a reducir peso.

2. Qué necesita saber antes de comenzar a usar VADEL.

¿Quiénes no deben tomar Vadel®?

No debe utilizar este medicamento si:

- si es alérgico a ezetimiba o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6.)

No tome Vadel junto con una estatina si:

- actualmente tiene problemas de hígado.
- está embarazada o en periodo de lactancia.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Vadel®?

Informe a su médico de todos sus problemas médicos, incluidas las alergias.

Su médico le hará un análisis de sangre antes de que empiece a tomar Vadel con una estatina. Esto es para comprobar que su hígado se encuentra en buen estado.

Su médico también puede querer hacerle análisis de sangre para comprobar de nuevo el estado de su hígado después de que empiece a tomar Vadel con una estatina.

Si tiene problemas hepáticos moderados o graves, no se recomienda Vadel.

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia del uso combinado de Vadel y ciertos medicamentos para reducir el colesterol, los fibratos.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes (de 6 a 17 años de edad) a menos que se lo haya recetado un especialista, ya que los datos sobre la seguridad y la eficacia son limitados. No administre este medicamento a niños menores de 6 años ya que no hay información en este grupo de edad.

¿Puedo tomar Vadel® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar Vadel® con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- ciclosporina (utilizado a menudo en pacientes con trasplante de órganos)
- medicamentos con un principio activo para prevenir la aparición de coágulos en la sangre, como warfarina, fenprocumón, acenocumarol o fluindiona (anticoagulantes)
- colestiramina (utilizado también para reducir el colesterol), porque afecta a la forma en la que actúa Vadel.
- fibratos (utilizados también para reducir el colesterol)

Si no está seguro pregunte a su médico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

Vadel con alimentos

Vadel puede administrarse junto con o sin alimentos.

3. CÓMO TOMAR VADEL®

Tome Vadel® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento.





Continúe tomando sus otros medicamentos para bajar el colesterol a menos que su médico le diga que deje de hacerlo. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- Antes de empezar a tomar Vadel, debe estar siguiendo una dieta para reducir el colesterol.
- Deberá continuar con esta dieta reductora del colesterol mientras tome Vadel.

La dosis recomendada es un comprimido de Vadel 10 mg una vez al día por vía oral.

Tome Vadel a cualquier hora del día. Puede tomarlo con o sin alimentos.

Si su médico le ha recetado Vadel junto con una estatina, ambos medicamentos pueden tomarse al mismo tiempo. En este caso, por favor, lea las instrucciones de dosis en el prospecto del medicamento.

Si su médico le ha recetado Vadel junto con otro medicamento para reducir el colesterol que contiene el principio activo colestiramina o cualquier otro medicamento que contiene un secuestrante de ácidos biliares, debe tomar Vadel por lo menos 2 horas antes ó 4 horas después de tomar el secuestrante de ácidos biliares.

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, simplemente tome su cantidad normal de Vadel a la dosis habitual al día siguiente.

Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Vadel

Hable con su médico ya que sus niveles de colesterol pueden aumentar de nuevo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma más de la dosis recetada de Vadel®, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿Qué precauciones debo tomar durante el tiempo que se utiliza este medicamento?

Embarazo y lactancia

No tome Vadel con una estatina si está embarazada, si está tratando de quedarse embarazada o si piensa que pueda estar embarazada. Si se queda embarazada mientras está tomando Vadel con una estatina, deje de tomar ambos medicamentos **inmediatamente** e informe a su médico.

No hay experiencia del uso de Vadel con una estatina durante el embarazo. Consulte a su médico antes de utilizar Vadel si usted está embarazada.

No tome Vadel con una estatina si está en periodo de lactancia porque se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.

Si está en periodo de lactancia, no debe tomar Vadel, incluso sin tomar una estatina. Consulte a su médico.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Vadel interfiera con su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que algunas personas pueden sufrir mareo después de tomar Vadel.

Este producto contiene lactosa. Si posee intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa, no debe consumir este producto.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Vadel® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Los siguientes términos se utilizan para describir con qué frecuencia se han comunicado los efectos adversos:





- Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)
- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)
- Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)
- Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes, incluyendo casos aislados)

Contacte inmediatamente con su médico si presenta dolor, sensibilidad a la presión o debilidad de los músculos inexplicables. Esto se debe a que en raras ocasiones, los problemas musculares, incluyendo degradación muscular que provoca daño renal, pueden ser graves y convertirse en una situación potencialmente mortal.

Contacte inmediatamente con su médico si presenta reacciones alérgicas, incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta que puede causar dificultad al respirar o tragar. Estas reacciones se han informado durante su uso general.

Cuando se utiliza solo, se han notificado los siguientes efectos adversos:

Frecuentes: dolor abdominal; diarrea; gases y sensación de cansancio.

Poco frecuentes: elevación de los resultados de algunas pruebas de la función hepática (transaminasas) o función muscular (CK); tos; indigestión; ardor de estómago; náusea; dolor en las articulaciones; espasmo muscular; dolor de cuello; disminución del apetito; dolor; dolor en el pecho, acaloramiento; tensión alta.

Además, cuando se utiliza junto a una estatina, se han comunicado los siguientes efectos adversos:

Frecuentes: elevación de los resultados de algunas pruebas de la función hepática (transaminasas); dolor de cabeza; dolor muscular; sensibilidad a la presión o debilidad.

Poco frecuentes: sensación de hormigueo; sequedad de boca; inflamación del estómago; picor; erupción; urticaria; dolor de espalda; debilidad muscular; dolor en brazos y piernas; cansancio o debilidad inusuales; hinchazón, especialmente en manos y pies.

Cuando se utiliza junto con fenofibrato, se ha comunicado el siguiente efecto adverso **frecuente:** dolor abdominal.

Además, en la utilización general se han comunicado los siguientes efectos adversos: mareo; dolor muscular; problemas hepáticos; reacciones alérgicas incluyendo erupción y urticaria; erupciones abultadas y enrojecidas, algunas veces con lesiones en forma de diana (eritema multiforme); dolor muscular, sensibilidad a la presión o debilidad muscular; degradación muscular; cálculos en la vesícula biliar o inflamación de la vesícula biliar (que puede causar dolor abdominal, náuseas, vómitos); inflamación del páncreas, a menudo con dolor abdominal intenso; estreñimiento; reducción del recuento de células sanguíneas, que puede causar hematoma/hemorragia (trombocitopenia); sensación de hormigueo; depresión; cansancio o debilidad inusuales; falta de respiración.

Comunicación de efectos adversos

Si experimentás cualquier posible efecto adverso, ya sea que aparezca o no en el prospecto, consultá a tu médico.

Te alentamos a comunicar las reacciones adversas al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de Safety.Argentina@teva.com.ar. También, podés comunicarte con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234





5. CONSERVACIÓN DE VADEL®

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche o blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene VADEL®

El principio activo es Ezetimiba. Cada comprimido contiene 10mg de Ezetimiba

Los excipientes son: lactosa, almidón pregelatinizado, avicel pH 101 FMC, croscarmelosa sódica, povidona K30 (PVP), lauril sulfato de sodio, poloxamer (kollifor p407), dióxido de silicio coloidal y ácido esteárico.

Presentaciones

Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo estas dos últimas presentaciones de uso exclusivamente hospitalario.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.814.

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:/.....

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. VADEL. EX-2021-112058675- -APN-
DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.22 11:42:10 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.22 11:42:11 -03:00