



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 8582

BUENOS AIRES, 01 AGO. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007796-16-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada REDUSTEROL DUO / EZETIMIBE - SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 10/10: EZETIMIBE 10,000 mg - SIMVASTATINA 10,000 mg; 10/20: EZETIMIBE 10,000 mg - SIMVASTATINA 20,000 mg; 10/40: EZETIMIBE 10,000 mg - SIMVASTATINA 40,000 mg; aprobada por Certificado N° 52.379.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un

VP  
7



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 8582

certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada REDUSTEROL DUO / EZETIMIBE - SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 10/10: EZETIMIBE 10,000 mg - SIMVASTATINA 10,000 mg; 10/20: EZETIMIBE 10,000 mg - SIMVASTATINA 20,000 mg; 10/40: EZETIMIBE 10,000 mg - SIMVASTATINA 40,000 mg; aprobada por Certificado N°

VP

A



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

## DISPOSICIÓN N°

8582

52.379 y Disposición N° 4486/05 propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 31 a 105.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4486/05 los prospectos autorizados por las fojas 31 a 55, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3°. - 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° 52.379 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007796-16-9

DISPOSICIÓN N°

8582

Jfs

**Dr. ROBERTO LEIDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

VP



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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8.582** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.379 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: REDUSTEROL DUO / EZETIMIBE - SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 10/10: EZETIMIBE 10,000 mg - SIMVASTATINA 10,000 mg; 10/20: EZETIMIBE 10,000 mg - SIMVASTATINA 20,000 mg; 10/40: EZETIMIBE 10,000 mg - SIMVASTATINA 40,000 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4486/05.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006475-05-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 4759/12.	Prospectos de fs. 31 a 105, corresponde desglosar de fs. 31 a 55.-

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



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización N°  
52.379 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....

01 AGO. 2016

Expediente N° 1-0047-0000-007796-16-9

DISPOSICIÓN N°

Jfs

8582

  
Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

01 AGO. 2016



**PROYECTO DE PROSPECTO**

8582

**REDUSTEROL DÚO  
EZETIMIBE - SIMVASTATINA  
Comprimidos**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta**

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

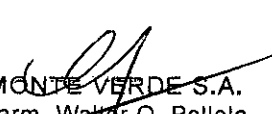
*Cada comprimido de Redusterol Dúo 10/10 (Ezetimibe 10 mg – Simvastatina 10 mg), contiene:*

<b>Ezetimibe</b>	<b>10,000 mg</b>
<b>Simvastatina</b>	<b>10,000 mg</b>
Lactosa CD	67,730 mg
Povidona K30	5,000 mg
Ácido Cítrico Anhidro	0,090 mg
Butilhidroxianisol	0,180 mg
Crospovidona	4,000 mg
Lauril Sulfato de Sodio	1,000 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,500 mg
Estearato de Magnesio	1,500 mg

*Cada comprimido de Redusterol Dúo 10/20 (Ezetimibe 10 mg – Simvastatina 20 mg), contiene:*

<b>Ezetimibe</b>	<b>10,000 mg</b>
<b>Simvastatina</b>	<b>20,000 mg</b>
Lactosa CD	145,460 mg
Povidona K30	10,000 mg
Ácido Cítrico Anhidro	0,180 mg
Butilhidroxianisol	0,360 mg
Crospovidona	8,000 mg
Lauril Sulfato de Sodio	2,000 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,000 mg
Estearato de Magnesio	3,000 mg

*Cada comprimido de Redusterol Dúo 10/40 (Ezetimibe 10 mg – Simvastatina 40 mg), contiene:*

  
MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

  
MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

8564



<b>Ezetimibe</b>	<b>10,000 mg</b>
<b>Simvastatina</b>	<b>40,000 mg</b>
Lactosa CD	300,920 mg
Povidona K30	20,000 mg
Ácido Cítrico Anhidro	0,360 mg
Butilhidroxianisol	0,720 mg
Crospovidona	16,000 mg
Lauril Sulfato de Sodio	4,000 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	2,000 mg
Estearato de Magnesio	6,000 mg

**ACCION TERAPÉUTICA:**

Hipolipémiente.

**CODIGO ATC: Ezetimibe: C10AX09**  
**Simvastatina: C10AA01**

**FARMACOLOGÍA:**

***Ezetimibe***


Ezetimibe impide la absorción intestinal del colesterol.

Ezetimibe se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado disminuyendo la llegada del colesterol al hígado y por lo tanto disminuye sus reservas y aumenta la depuración del colesterol en la sangre.

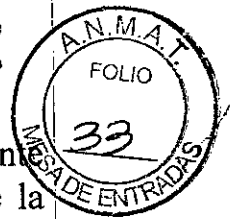
En estudios realizados con ezetimibe en animales, este inhibió la absorción de C<sub>14</sub> colesterol sin interferir sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol y vitaminas solubles A y D.

En ensayos clínicos ezetimibe inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54 % en comparación con el placebo. Al inhibir la absorción del colesterol intestinal, ezetimibe reduce la llegada de colesterol al hígado mientras que las estatinas disminuyen la síntesis de colesterol en el hígado. La combinación de estos mecanismos diferentes brinda una reducción del colesterol complementaria. Ezetimibe administrado junto con una estatina, determina una disminución de los niveles de CT, LDL-C, Apo B y TG y un incremento del HDL-C en los pacientes con hipercolesterolemia, superior a la de cada tratamiento administrado solo.

***Simvastatina***

  
MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D 16.558.018

  
MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA



Simvastatina es un agente reductor del colesterol que deriva sintéticamente de un producto de la fermentación del *Aspergillus Tenus*. Después de la ingestión oral, Simvastatina que es una lactona inactiva, es hidrolizada a su correspondiente forma hidroxilada, la que a su vez es inhibidora de la 3 hidroxil - 3 metil - glutaril - coenzima A (HMG CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de HMG CoA a mevalonato que es el paso limitante de la síntesis de colesterol por el hígado.

Simvastatina produce una reducción de los niveles elevados de colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria, cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas solas han sido inadecuadas. Simvastatina eleva el colesterol HDL y por lo tanto disminuye las proporciones LDL/HDL y colesterol total/HDL.

Reduce los niveles elevados de colesterol en pacientes con hipercolesterolemia combinada e hipertrigliceridemia, cuando la hipercolesterolemia es la anomalía de mayor preocupación.

## FARMACOCINÉTICA:

### *Ezetimibe*

Absorción: Tras su administración por vía oral, ezetimibe es absorbido rápidamente y transformado extensamente por conjugación en un glucurónido fenólico con actividad farmacológica. El glucurónido de ezetimibe alcanza el promedio de concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub>) en una a dos horas, y el ezetimibe en cuatro a doce horas. No se puede determinar la biodisponibilidad absoluta del ezetimibe por ser éste prácticamente insoluble en medios acuosos apropiados para ser inyectados. La administración concomitante de alimentos (altos en grasas o sin grasas) no tuvo ningún efecto sobre la biodisponibilidad del ezetimibe administrado por vía oral en forma de comprimidos.

Distribución: Se unen a las proteínas plasmáticas humanas 99.7% del ezetimibe y 88 a 92% del glucurónido de ezetimibe.

Metabolismo: El ezetimibe es metabolizado principalmente en el intestino delgado y en hígado por conjugación con el ácido glucurónico (una reacción de fase II) y después es excretada con la bilis. En todas las especies estudiadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). El ezetimibe y el glucurónido de ezetimibe son las principales formas del medicamento que se detectan en el plasma; constituyen 10 a 20% y 80 a 90%, respectivamente, del total en el plasma.



Ambas formas son eliminadas lentamente del plasma, con un <sup>8582</sup>reciclamiento entero hepático significativo. La semivida del ezetimibe y de su glucurónido es de 22 horas aproximadamente.



Eliminación: Tras la administración oral de 20 mg de <sup>14</sup>C-ezetimibe a personas, el ezetimibe total representó aproximadamente 93% de la radiactividad total en el plasma. En un periodo de diez días se recuperó aproximadamente 78% de la radiactividad en las heces y 11% en la orina. A las 48 horas, no hubo radiactividad detectable en el plasma.

### **Características en grupos especiales de pacientes:**

#### Niños:

En un estudio durante 7 días con 10 mg/día, la absorción y metabolismo fueron similares en adolescentes (10 a 18 años) y los adultos. No hay diferencias farmacocinéticas entre los adolescentes y los adultos. No hay datos farmacocinéticos disponibles en niños menores de 10 años. La experiencia clínica en pacientes de 10 a 18 años se ha limitado a pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica o con sitosterolemia.

#### Pacientes de edad avanzada:

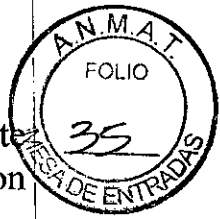
Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son aproximadamente el doble en los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) que en pacientes más jóvenes (de 18 a 45 años). La disminución del C-LDL y el perfil de seguridad son similares en los de edad avanzada y en los jóvenes tratados con ezetimibe, por lo que no es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

#### Insuficiencia hepática:

Después de una sola dosis de 10 mg de ezetimibe, el promedio del área bajo la curva (ABC) de ezetimibe total fue aproximadamente 1.7 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6) que en los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada al ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o intensa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9), no se recomienda tratar con ezetimibe a esos pacientes.

#### Insuficiencia renal:

En pacientes con enfermedad renal grave (promedio de depuración de la creatinina 30 ml/min), después de una sola dosis de 10 mg de ezetimibe el promedio de AUC de ezetimibe total fue aproximadamente 1.5 veces



mayor que en 9 sujetos sanos. Ese resultado no se considera clínicamente importante. No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con deterioro renal.

Sexo:

Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son ligeramente mayores (menos de 20%) en las mujeres que en los hombres. La disminución del C-LDL y el perfil de seguridad son similares en los hombres y en las mujeres tratados con ezetimibe, por lo que no es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación según el sexo del paciente.

Raza:

No hubo diferencias farmacocinéticas entre las personas de raza blanca y las de raza negra.

***Simvastatina***

Se halló que la disponibilidad del  $\beta$ -hidroxiácido en la circulación sistémica después de una dosis oral de simvastatina es de menos de 5% de la dosis, lo cual concuerda con una extensa extracción hepática de primer paso. Los principales metabolitos de la simvastatina presentes en el plasma humano son el  $\beta$ -hidroxiácido y otros cuatro metabolitos activos.

En comparación con la administración en ayunas, no se modificaron las concentraciones plasmáticas de los inhibidores, tanto activos como totales, cuando se administró la simvastatina inmediatamente después de una comida de prueba.

Distribución: Tanto la simvastatina como el  $\beta$ -hidroxiácido se unen a las proteínas plasmáticas (95%).

La farmacocinética de dosis únicas y múltiples de simvastatina mostró que no ocurrió ninguna acumulación del medicamento después de la administración de dosis múltiples. En todos esos estudios farmacocinéticos, la concentración máxima de los inhibidores en el plasma se alcanzó 1.3 a 2.4 horas después de la dosis.

Metabolismo: La simvastatina es una lactona inactiva que *in vivo* es transformada rápidamente por hidrólisis en el  $\beta$ -hidroxiácido correspondiente, el cual es un potente inhibidor de la reductasa de la HMG-CoA. La hidrólisis ocurre principalmente en el hígado; la hidrólisis en el plasma humano es muy lenta.

Tras la inyección intravenosa del metabolito  $\beta$ -hidroxiácido, su vida media fue de 1.9 horas en promedio.

**Eliminación:** Después de administrar una dosis oral de simvastatina radiactiva a personas, éstas excretaron 13% de la radiactividad con la orina y 60% con las heces en 96 horas. La cantidad recuperada de las heces representa los equivalentes del medicamento absorbido y excretado en la bilis y el medicamento no absorbido. Tras una inyección intravenosa del metabolito  $\beta$ -hidroxiácido, se excretó con la orina en forma de inhibidores sólo un promedio de 0.3% de la dosis administrada.

### ***Características en grupos especiales de pacientes:***

#### **Insuficiencia renal:**

En un estudio en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina  $< 30$  ml/min), las concentraciones plasmáticas de inhibidores totales después de una sola dosis de un inhibidor de la reductasa de la HMG-CoA relacionado con la simvastatina fueron aproximadamente el doble que en los voluntarios sanos.

#### **Raza:**

Basándose en un meta-análisis de estudios farmacocinéticos, no hubo diferencias farmacocinéticas entre las personas de raza negra y las de raza blanca.

#### **Geriatria:**

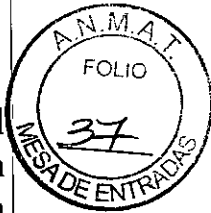
No se ha demostrado diferencia en su indicación y seguridad en pacientes entre 16, 70 y 78 años.

### **INDICACIONES:**

El tratamiento con agentes que alteran los lípidos debe ser uno de los componentes de la intervención de múltiples factores de riesgo en individuos con riesgo significativamente mayor de enfermedad vascular aterosclerótica debido a hipercolesterolemia. La terapia con medicamentos está indicada como adyuvante de la dieta cuando la respuesta a una dieta restringida en grasas saturadas y otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada.

#### **1. Hipercolesterolemia Primaria**

Ezetimibe/Simvastatina está indicado para disminuir las concentraciones elevadas del colesterol total, las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), la apolipoproteína B (APO B), los triglicéridos, el colesterol de las



lipoproteínas distintas a las de alta densidad y para aumento <sup>8582</sup> del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en los pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o con hiperlipidemia mixta.

## 2. Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Ezetimibe/Simvastatina está indicado para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol total y LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar, como adyuvante a otros tratamientos (por ejemplo aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.

### **Limitaciones de uso:**

No se ha observado ningún beneficio adicional de ezetimibe/simvastatina en la morbilidad y mortalidad cardiovascular por encima de lo demostrado por la simvastatina sola.

Ezetimibe/Simvastatina no ha sido estudiado en las dislipemias de Fredrickson tipo I, III, IV y V.

### **POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE USO:**

#### **Dosis recomendada:**

El rango de dosis habitual es de 10/10 mg/día a 10/40 mg/día. La dosificación inicial usual recomendada es 10/10 mg/día o 10/20 mg/día.

Ezetimibe/simvastatina se debe tomar como una dosis única diaria por la noche, con o sin alimentos. Los pacientes que requieren una mayor reducción del LDL-C (superior al 55%) pueden comenzar el tratamiento con 10/40 mg/día en ausencia de insuficiencia renal moderada a grave (tasa de filtración glomerular  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Después del inicio o la titulación de ezetimibe/simvastatina, los niveles de lípidos pueden ser analizados después de 2 o más semanas y se debe ajustar la dosis, si fuera necesario.

#### **Restricción de la dosis de 10/80 mg:**

- Debido al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, especialmente durante el primer año de tratamiento, el uso de la dosis de ezetimibe/simvastatina de 10/80 mg debe restringirse a los pacientes que han estado tomando ezetimibe/simvastatina 10/80 mg en forma crónica (por ejemplo, 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular.
- Los pacientes que están tolerando la dosis de ezetimibe/simvastatina 10/80 mg y que necesitan iniciar tratamiento con un fármaco que interacciona y está contraindicado o que se asocia con una limitación de la

dosis de simvastatina, deben recibir una alternativa de estatina con un menor potencial de interacción farmacológica.

- Debido al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, asociado con la dosis de ezetimibe/simvastatina 10/80 mg, los pacientes que no pueden alcanzar su meta de LDL-C utilizando la dosis de 10/40 mg de ezetimibe/simvastatina no deben ajustarse a la dosis de 10/80 mg, sino que se debe administrar una alternativa en el tratamiento para reducir LDL-C que proporcione una mayor reducción del mismo.

#### **Coadministración con otras drogas:**

- En pacientes que toman verapamilo o diltiazem la dosis de ezetimibe/simvastatina no debe exceder los 10/10 mg/día.

- En pacientes que toman amiodarona, amlodipina o ranolazina la dosis de ezetimibe/simvastatina no debe exceder los 10/20 mg/día.

- En pacientes que toman secuestradores de ácidos biliares la dosis de ezetimibe/simvastatina debe administrarse ya sea  $\geq 2$  horas antes o  $\geq 4$  horas después de la administración del mismo.

#### **Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica:**

La dosis recomendada de ezetimibe/simvastatina es de 10/40 mg/día por la noche. En estos pacientes ezetimibe/simvastatina debe ser utilizado como un complemento a otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo, aféresis de LDL) o si tales tratamientos no están disponibles.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática:**

No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

#### **Pacientes con insuficiencia renal:**

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada  $\geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), no requiere ajuste de dosis. En los pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, la dosis de ezetimibe/simvastatina es de 10/20 mg/día, por la noche. En estos pacientes, las dosis más altas se deben utilizar con precaución y bajo una estrecha vigilancia.

#### **Pacientes geriátricos:**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes geriátricos.

#### **Pacientes chinos que toman productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis $\geq 1$ g/día) u otros productos que contengan niacina:**

Debido a un mayor riesgo de miopatía en pacientes chinos que toman simvastatina 40 mg coadministrado con modificadores de lípidos que



contienen niacina (dosis  $\geq 1$  g/día) u otros productos que contengan niacina, se debe tener precaución y en estos casos las dosis de ezetimibe/simvastatina no deben ser superiores a los 10/20 mg/día.

Debido a que el riesgo de miopatía está relacionado con la dosis, los pacientes chinos no deben recibir 10/80 mg de ezetimibe/simvastatina coadministrados con productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis  $\geq 1$  g/día) u otros productos que contengan niacina.

La causa del aumento del riesgo de miopatía no se conoce. También se desconoce si el riesgo de miopatía con la coadministración de simvastatina con productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis  $\geq 1$  g/día) u otros productos que contengan niacina observado en los pacientes chinos se aplica a otros pacientes asiáticos.

### CONTRAINDICACIONES:

- La administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa de VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona).

- La administración concomitante de gemfibrozil, ciclosporina o danazol.

- Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

- Enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas hepáticas.

- Mujeres que están embarazadas o que podrían quedar embarazadas. El colesterol y los triglicéridos séricos aumentan durante el embarazo normal, y los derivados del colesterol o el mismo colesterol son esenciales para el desarrollo del feto. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, ezetimibe/simvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La aterosclerosis es un proceso crónico y la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto sobre los resultados del tratamiento a largo plazo de la hipercolesterolemia primaria. No hay estudios adecuados y bien controlados de uso con ezetimibe/simvastatina durante el embarazo, sin embargo, en casos raros se han observado anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a las estatinas. En estudios en ratas y conejos en reproducción animal, la simvastatina no reveló ninguna evidencia de teratogenicidad. Ezetimibe/simvastatina se debe administrar a mujeres en edad fértil sólo cuando los pacientes tengan muy poca probabilidad de

concebir. Si la paciente quedara embarazada mientras toma este medicamento, simvastatina debe suspenderse de inmediato y la paciente debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

- Lactancia. No se sabe si la simvastatina se excreta en la leche humana, sin embargo, una pequeña cantidad de otro fármaco de esta clase sí pasa a la leche materna. Debido a que las estatinas tienen el potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que requieren tratamiento con ezetimibe/simvastatina no deben amamantar a sus bebés.

#### ADVERTENCIAS:

##### Miopatía / rabdomiólisis:

Simvastatina causa ocasionalmente miopatía, que se manifiesta como dolor muscular, sensibilidad o debilidad muscular y valores de creatina quinasa (CPK) superiores a diez veces el límite superior normal (LSN).

La miopatía a veces toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria aunque se ha producido raramente.

El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos de actividad de las estatinas en el plasma. Los factores predisponentes a la miopatía incluyen la edad avanzada ( $\geq 65$  años), el sexo femenino, el hipotiroidismo no controlado, y la insuficiencia renal.

*El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, está relacionado con la dosis.*

*El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, es mayor en pacientes tratados con dosis de simvastatina de 80 mg en comparación con otras terapias con estatinas con similar o mayor eficacia para reducir el LDL-C y en comparación con las dosis más bajas de simvastatina. Por lo tanto, la dosis de 10/80 mg de ezetimibe/simvastatina debe utilizarse sólo en pacientes que han estado tomando 10/80 mg de ezetimibe/simvastatina en forma crónica (por ejemplo, durante 12 meses o más) sin evidencia de toxicidad muscular. Sin embargo, si un paciente que tolera bien la dosis de 10/80 mg de ezetimibe/simvastatina necesita iniciar tratamiento con un fármaco que interacciona y está contraindicado o que se asocia con una limitación de la dosis de simvastatina, deben recibir una alternativa de estatina con un menor potencial de interacción farmacológica.*

*Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, e informar rápidamente de cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad. Si se presentaran síntomas, el tratamiento debe ser suspendido inmediatamente.*



***Todos los pacientes que inician tratamiento con ezetimibe/simvastatina, o cuya dosis de ezetimibe/simvastatina es elevada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, y deben informar rápidamente de cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad. El tratamiento con ezetimibe/simvastatina debe suspenderse inmediatamente si se diagnostica o sospecha miopatía.*** En la mayoría de los casos, los síntomas musculares y la CPK aumentada se resuelven cuando se interrumpe el tratamiento con prontitud.

En pacientes que inician tratamiento con simvastatina o cuya dosis se aumenta debe considerarse la realización de determinaciones periódicas de CPK, pero no hay garantía de que esa vigilancia evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han presentado rabdomiólisis durante el tratamiento con simvastatina presentaban 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 ezetimibe/simvastatina debe interrumpirse si los niveles de CPK son marcadamente elevados o se diagnostica o sospecha miopatía.

La terapia con ezetimibe/simvastatina también se debería suspender temporalmente en pacientes que presenten una enfermedad aguda o grave que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis, como por ejemplo: sepsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos severos, endocrinológicos o electrolíticos, o epilepsia no controlada.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinfosfoquinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

***Interacciones con otros medicamentos que potencian el riesgo de miopatía:***

- El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con altos niveles de actividad de las estatinas en el plasma. La simvastatina es metabolizada por la isoforma 3A4 del citocromo P450.
- Ciertos medicamentos que inhiben esta vía metabólica pueden elevar los niveles plasmáticos de simvastatina y pueden aumentar el riesgo de miopatía. Estos medicamentos incluyen: itraconazol, ketoconazol, posaconazol antibióticos macrólidos como eritromicina y claritromicina,





antibióticos cetólidos como telitromicina, inhibidores de la proteasa, nefazodona o grandes cantidades de jugo de pomelo. Por este motivo, la combinación de estos fármacos con ezetimibe/simvastatina está contraindicada. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, el tratamiento con ezetimibe/ simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento.

- Los estudios *in vitro* han demostrado un potencial del voriconazol de inhibir el metabolismo de la simvastatina. Si el voriconazol debiera utilizarse concomitantemente con ezetimibe/simvastatina puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina para reducir el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis.

- El uso combinado de simvastatina con gemfibrozil, ciclosporina o danazol está contraindicado.

- Se debe tener precaución cuando se prescriba otros fibratos con ezetimibe/simvastatina, ya que estos agentes pueden causar miopatía cuando se administran solos, y el riesgo aumenta cuando se administran conjuntamente.

- Se han reportado casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, cuando simvastatina fue coadministrada con colchicina, por este motivo se debe tener precaución cuando se prescriba ezetimibe/simvastatina con colchicina.

- Los beneficios del uso combinado de ezetimibe/simvastatina con los siguientes medicamentos deben ser cuidadosamente sopesados frente a los riesgos potenciales de esta combinación: otros fármacos reductores de lípidos (otros fibratos o  $\geq 1$  g/día de niacina), amiodarona, verapamilo, diltiazem, amlodipina, o ranolazina.

- Han sido observados casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, con simvastatina coadministrado con productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis  $\geq 1$  g/día) u otros productos que contenían niacina. Estos efectos se observaron en pacientes chinos. Por este motivo, se debe tener precaución al tratar a pacientes chinos con ezetimibe/simvastatina en dosis superiores a 10/20 mg/día si se coadministra con productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis  $\geq 1$  g/día) u otros productos que contengan niacina. Debido a que el riesgo de miopatía esta relacionado con la dosis, los pacientes chinos no deben recibir 10/80 mg de ezetimibe/simvastatina coadministrados con productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis  $\geq 1$  g/día) u otros productos que contengan niacina. Se desconoce si el riesgo de miopatía con la coadministración de simvastatina con productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis  $\geq 1$  g/día) u otros productos que contengan niacina observado en los pacientes chinos se aplica a otros pacientes asiáticos.

8582



Las recomendaciones para la prescripción de agentes que interactúan se resumen en la siguiente tabla:

Agentes que interactúan	Recomendaciones de prescripción
Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa de VIH Nefazodona Gemfibrozil Ciclosporina Danazol	Contraindicados
Verapamilo Diltiazem	No exceder los 10/10 mg/día
Amiodarona Amlodipina Ranolazina	No exceder los 10/20 mg/día
Jugo de pomelo	Evitar consumir

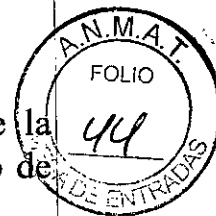
**Disfunción hepática:**

En estudios clínicos se observaron aumentos persistentes (a más de 3 veces el LSN) de las transaminasas séricas en aproximadamente el 1,7% de los pacientes que recibieron ezetimibe/simvastatina. Cuando el tratamiento farmacológico se interrumpía o suspendía en estos pacientes, los niveles de transaminasas descendían lentamente hasta los niveles previos al tratamiento.

Los aumentos no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Tampoco hubo evidencia de hipersensibilidad.

Se recomienda que las pruebas de función hepática se realicen antes de iniciar el tratamiento con ezetimibe/simvastatina y después cuando esté clínicamente indicado.

Ha habido raros reportes post-comercialización de insuficiencia hepática mortal y no mortal en pacientes que tomaban estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurriera una lesión hepática grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con ezetimibe/simvastatina, se debe interrumpir la terapia inmediatamente. Si no se encuentra una etiología alternativa de dicho cuadro no debe reiniciarse el



tratamiento con ezetimibe/simvastatina. Se debe tener en cuenta que la enzima ALT puede provenir de los músculos, por lo tanto, el aumento de ALT con CPK puede indicar miopatía.

Ezetimibe/simvastatina debe ser usado con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas o las elevaciones inexplicables de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de ezetimibe/simvastatina.

#### **Insuficiencia hepática:**

Debido a los efectos desconocidos de la exposición aumentada a ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, ezetimibe/simvastatina no está recomendado en estos pacientes.

#### **Función endocrina:**

Se han reportado aumentos en los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida simvastatina.

#### **PRECAUCIONES:**

#### **Interacciones:**

#### **Inhibidores potentes de CYP3A4, ciclosporina o danazol:**

Simvastatina, como varios otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, es un sustrato de CYP3A4. La simvastatina es metabolizada por el CYP3A4 pero no inhibe su actividad CYP3A4, por lo tanto no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por el CYP3A4. El aumento de la actividad inhibitoria sobre la HMG-CoA reductasa aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis, particularmente con dosis altas de simvastatina. El uso concomitante de ezetimibe/simvastatina y drogas con un potente efecto inhibidor de CYP3A4 está contraindicado. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, el tratamiento con ezetimibe/simvastatina debe suspenderse por el tiempo que dure dicho tratamiento.

Aunque no se ha estudiado clínicamente, se ha demostrado que voriconazol inhibe el metabolismo de lovastatina *in vitro* (microsomas hepáticos humanos). Por lo tanto, es probable que voriconazol aumente la concentración plasmática de simvastatina. Se recomienda el ajuste de la dosis de ezetimibe/simvastatina durante el uso concomitante de voriconazol para reducir el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis.

8582



Ciclosporina o Danazol: El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina o danazol. Por lo tanto, el uso concomitante de estos medicamentos está contraindicado.

**Fármacos reductores de lípidos que pueden causar miopatía cuando se administran solos:**

Gemfibrozil: está contraindicada su administración con ezetimibe/simvastatina.

Otros fibratos: Se debe tener precaución cuando se prescriban con ezetimibe/simvastatina.

**Amiodarona, ranolazina, o antagonistas del calcio:**

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, aumenta con la administración concomitante de amiodarona, ranolazina, o antagonistas del calcio, como verapamilo, diltiazem o amlodipina.

**Niacina:**

Casos de miopatía/rabdomiólisis han sido observados cuando simvastatina fue coadministrada con productos modificadores de lípidos que contienen niacina (dosis  $\geq 1$  g/día) u otros productos que contengan niacina. En particular, se debe tener precaución al tratar a pacientes chinos con dosis de ezetimibe/simvastatina superiores a 10/20 mg/día coadministradas con productos modificadores de lípidos que contienen niacina u otros productos que contengan niacina. Debido a que el riesgo de miopatía está relacionado con la dosis, los pacientes chinos no deben recibir ezetimibe/simvastatina 10/80 mg coadministrados con productos modificadores de lípidos que contienen niacina u otros productos que contengan niacina.


**Colestiramina:**

La administración concomitante de colestiramina disminuyó el AUC medio de ezetimibe total en aproximadamente el 55%. El incremento del LDL-C debida a la coadministración de ezetimibe/simvastatina y colestiramina puede ser reducido por esta interacción.

**Digoxina:**

En un estudio, la administración concomitante de digoxina con simvastatina dio lugar a una ligera elevación en las concentraciones de digoxina en plasma. Los pacientes que toman digoxina deben ser monitorizados adecuadamente cuando se inicia el tratamiento con ezetimibe/simvastatina.

**Fibratos:**

  
MONTEVERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.559.018

  
MONTEVERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA



La seguridad y la eficacia de ezetimibe/simvastatina administrado con fibratos no han sido establecidas.

Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis y producir así colelitiasis. En un estudio preclínico en perros, ezetimibe aumentó el colesterol en la vesícula biliar. La coadministración de ezetimibe/simvastatina y fibratos no se recomienda hasta que sea estudiada.

#### **Anticoagulantes cumarínicos:**

En estudios clínicos, dosis de simvastatina entre 20-40 mg/día potenciaron modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos aumentando el tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (INR). Con otras estatinas, se han reportado sangrado clínicamente evidente y/o aumento del tiempo de protrombina en algunos pacientes que tomaban concomitantemente anticoagulantes cumarínicos.

En estos pacientes, el tiempo de protrombina debe ser determinado antes de comenzar el tratamiento con ezetimibe/simvastatina y con una frecuencia suficiente al principio del tratamiento para asegurarse que no aparezca ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que el tiempo de protrombina sea estable, se puede monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos.

Si la dosis de ezetimibe/simvastatina se cambiase o se suspendiera el mismo procedimiento se debe repetir. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no tomaban 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 doce hombres adultos sanos. Ha habido informes post-comercialización de aumento del INR en pacientes que habían añadido ezetimibe a la warfarina. La mayoría de estos pacientes también estaban tomando otros medicamentos.

El efecto de ezetimibe/simvastatina sobre el tiempo de protrombina no ha sido estudiado.

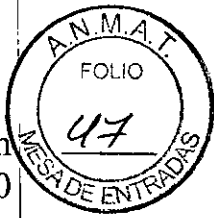
#### **Colchicina:**

Se han reportado casos de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis, cuando se coadministraron simvastatina con colchicina. Por este motivo se debe tener precaución cuando se prescriba ezetimibe/simvastatina con colchicina.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:**

- Simvastatina:

Estudios de reproducción animal con simvastatina en ratas y conejos no mostraron evidencia de teratogenicidad.



Existen pocos reportes de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a las estatinas. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos prospectivamente en mujeres expuestas a simvastatina o a otra estatina estructuralmente relacionada, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos, muertes fetales y mortinatos no fue superior a la esperada en la población general. Sin embargo, el estudio sólo fue capaz de excluir un riesgo de 3 a 4 veces mayor de anomalías congénitas sobre la tasa basal. En el 89% de estos casos, el tratamiento farmacológico se inició antes del embarazo y se suspendió durante el primer trimestre cuando el embarazo fue identificado.

La simvastatina no fue teratogénica en ratas y conejos a dosis (25 y 10 mg/kg/día, respectivamente) equivalentes a tres veces la dosis humana basada en mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Sin embargo, en estudios con otras estatinas estructuralmente relacionadas, se observaron malformaciones esqueléticas en ratas y ratones.

**- Ezetimibe:**

En estudios sobre el desarrollo embriofetal en ratas y conejos durante la organogénesis, la administración en forma oral (por sonda) de ezetimibe no mostró evidencia de efectos embriofetales a las dosis probadas (250, 500, 1000 mg/kg/día). En ratas, la mayor incidencia de hallazgos esqueléticos fetales comunes (par extra de costillas torácicas, osificación de centros vertebrales cervicales, costillas acortadas) se observaron con dosis de 1000 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la exposición humana a 10 mg diarios según el AUC<sub>0-24h</sub> de ezetimibe total). En los conejos tratados con ezetimibe, se observó un aumento en la incidencia de costillas torácicas adicionales con dosis de 1000 mg/kg/día (150 veces la exposición humana a 10 mg diarios según el AUC<sub>0-24h</sub> de ezetimibe total). Ezetimibe atravesó la placenta en ratas y conejas preñadas que recibieron dosis orales múltiples.

Estudios de dosis múltiples de la coadministración de ezetimibe con estatinas en ratas y conejos durante la organogénesis resultaron en una mayor exposición a ezetimibe y estatinas. Los resultados reproductivos ocurren con dosis más bajas en el tratamiento combinado en comparación con la monoterapia.

**Embarazo:**

Categoría X de la FDA

Ezetimibe/simvastatina está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas.

Los fármacos hipolipemiantes no ofrecen ningún beneficio durante el embarazo, ya que los derivados del colesterol y el colesterol son necesarios

8582



para el desarrollo normal del feto. La aterosclerosis es un proceso crónico y la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto en resultados a largo plazo de la terapia de la hipercolesterolemia primaria.

No hay estudios adecuados y bien controlados de uso con ezetimibe/simvastatina durante el embarazo, sin embargo, hay informes aislados de anomalías congénitas en los bebés expuestos a las estatinas en el útero. El colesterol y triglicéridos séricos aumentan durante el embarazo normal, y los derivados del colesterol y el colesterol son esenciales para el desarrollo del feto.

Debido a que las estatinas disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, ezetimibe/simvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Si se utilizara ezetimibe/simvastatina durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada mientras toma este medicamento, debe ser informada del daño potencial para el feto.


En las mujeres en edad fértil, que requieren tratamiento con ezetimibe/simvastatina por un trastorno de los lípidos, se recomienda utilizar un método anticonceptivo eficaz. Para las mujeres que intentan concebir, debe ser considerada la interrupción del tratamiento con ezetimibe/simvastatina. Si se produce un embarazo, ezetimibe/simvastatina debe suspenderse inmediatamente.

### Lactancia:

No se sabe si la simvastatina se excreta en la leche humana. Debido a que una pequeña cantidad de otros fármacos de esta clase se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que toman simvastatina no deben amamantar a sus bebés. Teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre debe decidirse si se suspende la lactancia o la droga.

En estudios en ratas, la exposición a ezetimibe en las crías fue la mitad de la observada en el plasma materno.

No se sabe si ezetimibe o simvastatina se excretan en la leche materna humana. Debido a que una pequeña cantidad de otro fármaco de la misma clase que la simvastatina se excreta en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, las mujeres que están amamantando no deben tomar ezetimibe/simvastatina.

  
MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558 018

  
MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APOYADA

8582



**Uso pediátrico:**

Los efectos de la coadministración de ezetimibe con simvastatina comparados con simvastatina monoterapia se han evaluado en niños y niñas adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HeFH). El estudio multicéntrico, doble ciego y controlado, seguido de una fase de abierta, incluyó 248 pacientes durante 33 semanas.

Desde el comienzo del estudio hasta el final del mismo, las interrupciones debidas a una reacción adversa se produjeron en 7 pacientes (6%) en el grupo tratado con ezetimibe/simvastatina y 2 pacientes (2%) en el grupo de los tratados con simvastatina sola.

La elevación de las transaminasas hepáticas (dos mediciones consecutivas de ALT y/o AST  $\geq 3 \times$  LSN) se observó en 4 pacientes (3%) en el grupo tratado con ezetimibe/simvastatina y 2 pacientes (2%) en el grupo de los tratados con simvastatina sola. Aumentos de CPK ( $\geq 10 \times$  LSN) se observó en 2 pacientes (2%) en el grupo tratado con ezetimibe/simvastatina y ningún paciente (0%) en el grupo de los tratados con simvastatina sola.

En este estudio controlado limitado, no hubo un efecto significativo sobre el crecimiento o la maduración sexual en los adolescentes varones o niñas, ni en la duración del ciclo menstrual en las niñas.

La coadministración de ezetimibe con simvastatina a dosis superiores a 40 mg/día no ha sido estudiada en los adolescentes. Además, ezetimibe/simvastatina no ha sido estudiado en pacientes menores de 10 años de edad o en niñas premenárquicas.

**Ezetimibe:**

Sobre la base de ezetimibe total (ezetimibe + ezetimibe-glucurónido) no hay diferencias farmacocinéticas entre los adolescentes y adultos. Los datos farmacocinéticos en la población pediátrica <10 años de edad no están disponibles.

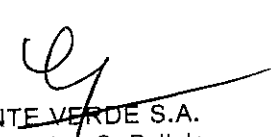
**Simvastatina:**

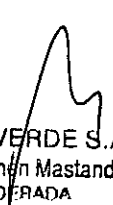
La farmacocinética de simvastatina no se ha estudiado en la población pediátrica.

**Uso geriátrico:**

En estudios clínicos con ezetimibe/simvastatina no se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

Debido a que la edad avanzada ( $\geq 65$  años) es un factor predisponente a la miopatía, ezetimibe/simvastatina debe ser prescrito con precaución en los ancianos.

  
MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D. L. 16.558 015

  
MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA





Debido a la edad avanzada ( $\geq 65$  años) es un factor de predisposición a la miopatía, incluyendo rabdomiólisis, ezetimibe/simvastatina debe recetarse con precaución en los ancianos. En un ensayo clínico con pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día, los pacientes  $\geq 65$  años de edad tenían un mayor riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, en comparación con los pacientes  $<65$  años de edad.

**Insuficiencia renal:**

Debido a que la insuficiencia renal es un factor de riesgo de miopatía asociada a estatinas, las dosis de ezetimibe/simvastatina superiores a 10/20 mg se deben utilizar con precaución y una estrecha vigilancia en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. (Ver "Dosificación y forma de administración")

**Insuficiencia hepática:**

Ezetimibe/simvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas hepáticas. No se recomienda el uso de ezetimibe/simvastatina en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. (Ver "Contraindicaciones" y "Advertencias")

**REACCIONES ADVERSAS:**

En estudios clínicos con ezetimibe/simvastatina controlados con placebo, con 1.420 pacientes y una duración media del tratamiento de 27 semanas, el 5% de los pacientes tratados con ezetimibe/simvastatina y el 2,2% de los pacientes tratados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas.

Las reacciones adversas más comunes en el grupo tratado con ezetimibe/simvastatina que motivaron la suspensión del tratamiento y con una frecuencia mayor que con placebo fueron:

- Aumento de ALT (0,9%)
- Mialgia (0,6%)
- Aumento de AST (0,4%)
- Dolor de espalda (0,4%)

La mayor frecuencia de reacciones adversas (incidencia  $\geq 2\%$  y superior al placebo) en estudios clínicos controlados fueron: cefalea (5,8%), aumento de ALT (3,7%), mialgia (3,6%), infección del tracto respiratorio superior (3,6%) y diarrea (2,8%).

La seguridad de ezetimibe/simvastatina se ha evaluado en más de 10.189 pacientes en ensayos clínicos.

8582



La siguiente tabla resume la frecuencia de las reacciones adversas notificadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con ezetimibe/simvastatina ( $n = 1420$ ) y con una incidencia mayor que con placebo, independientemente de la evaluación de la causalidad, a partir de ensayos controlados con placebo.

Reacciones adversas	Placebo % (N=371)	Ezetimibe 10 mg % (N=302)	Simvastatina % (N=1234)	Ezetimibe/Simvastatina % (N=1420)
<b>Generales</b>				
Cefalea	5.4	6.0	5.9	5.8
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea	2.2	5.0	3.7	2.8
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Gripe	0.8	1.0	1.9	2.3
Infección del tracto respiratorio superior	2.7	5.0	5.0	3.6
<b>Músculo-esqueléticas y del tejido conectivo</b>				
Mialgia	2.4	2.3	2.6	3.6
Dolor en las extremidades	1.3	3.0	2.0	2.3


#### **Ezetimibe:**

Otras reacciones adversas comunicadas con ezetimibe en estudios controlados con placebo, independientemente de la evaluación de la causalidad fueron:

- Trastornos músculo esqueléticos: artralgia.
- Infecciones e infestaciones: sinusitis.
- Trastornos generales: fatiga.

#### **Simvastatina:**

En un estudio clínico en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que fueron tratados con simvastatina la incidencia de miopatía (definida como la debilidad muscular inexplicable o dolor con una CPK  $> 10$  veces el límite superior de lo normal [LSN]) en pacientes tratados con 80 mg/día fue de aproximadamente 0,9% frente al 0,02% para los pacientes tratados con 20 mg/día. La incidencia de rabdomiólisis (definida como miopatía con una CK  $> 40$  veces el LSN) en pacientes tratados con 80 mg/día fue de aproximadamente 0,4% en comparación con 0% de los pacientes tratados con 20 mg/día. La incidencia de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, fue

  
 MONTE VERDE S.A.  
 Farm. Walter O. Pollola  
 Co Director Técnico  
 Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
 D.N.I. 16.558.018

MONTE VERDE S.A.  
 Ma. Del Carmen Mastandrea  
 AFON...

más alto durante el primer año y luego se redujo considerablemente durante los años de tratamiento posterior. En este ensayo, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos medicamentos que interactúan fueron excluidos.

Otras reacciones adversas comunicadas con simvastatina en estudios controlados con placebo en estudios clínicos, independientemente de la evaluación de la causalidad fueron:

- Trastornos cardíacos: fibrilación auricular.
- Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, constipación, dispepsia, flatulencia, gastritis,
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eczema, erupción cutánea.
- Trastornos endocrinos: diabetes mellitus.
- Infecciones e infestaciones: bronquitis, sinusitis, infecciones del tracto urinario.
- Trastornos generales: astenia, edema/hinchazón.
- Trastornos psiquiátricos: insomnio.

#### **Pruebas de laboratorio:**

Se ha observado un marcado aumento persistente de las transaminasas hepáticas. Han sido reportados aumentos de la fosfatasa alcalina y la  $\gamma$ -glutamil transpeptidasa también. Alrededor del 5% de los pacientes tuvieron elevaciones de los niveles de CPK de 3 o más veces el valor normal en una o más ocasiones. Esto es atribuible a la fracción no cardíaca de la CPK.

#### **Experiencia post-comercialización:**

Debido a que las reacciones mencionadas a continuación son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de ezetimibe/simvastatina: prurito, alopecia, eritema multiforme, cambios en la piel (por ejemplo, nódulos, decoloración, sequedad de piel/mucosas, cambios en el cabello/uñas), mareos, calambres musculares, mialgia, artralgia, pancreatitis, parestesia, neuropatía periférica, vómitos, náuseas, anemia, disfunción eréctil, enfermedad pulmonar intersticial, miopatía/rabdomiólisis, hepatitis/ictericia, insuficiencia hepática mortal y no mortal, depresión, colelitiasis, colecistitis, trombocitopenia, elevación de las transaminasas hepáticas; creatinfosfocinasa elevada.

8582

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, angioedema, rash y urticaria han sido reportadas.

Además, raramente se ha informado un aparente síndrome de hipersensibilidad que incluye una o más de las siguientes características: anafilaxis, angioedema, síndrome similar al lupus eritematoso, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, púrpura, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, ANA positivo, aumento de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia, artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, escalofríos, enrojecimiento, malestar general, disnea, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, incluyendo síndrome Stevens-Johnson.

Ha habido raros reportes post-comercialización de deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida de memoria, olvido, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Estos problemas cognitivos se han reportado para todas las estatinas. Los informes son generalmente no graves y reversibles con la suspensión de estatinas, con tiempos variables del inicio de los síntomas (1 día a 1 año) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

Con frecuencia no conocida se han reportado casos de miopatía necrotizante inmunomediada.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:


[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

### **SOBREDOSIFICACION:**

No hay tratamiento específico de la sobredosificación con ezetimibe/simvastatina. En el caso de una sobredosis, deben realizarse medidas sintomáticas y de apoyo.

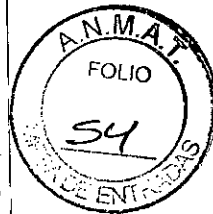
#### **Ezetimibe:**

En estudios clínicos, la administración de ezetimibe 50 mg/día a 15 voluntarios sanos durante un máximo de 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hiperlipidemia primaria durante un máximo de 56 días, fue generalmente bien tolerado.

  
MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

  
MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

8582



Unos pocos casos de sobredosis se han informado y la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas reportadas no fueron graves.

**Simvastatina:**

En ratones se ha observado una letalidad significativa después de una dosis de 9 g/m<sup>2</sup>. No hubo evidencia de letalidad en ratas o perros con dosis de 30 y 100 g/m<sup>2</sup> respectivamente.

Han sido reportados unos pocos casos de sobredosis con simvastatina, la máxima dosis ingerida fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. En caso de una sobredosis se deben tomar medidas de apoyo.

En la actualidad no se conoce si simvastatina y sus metabolitos son dializables en el hombre.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**CONSERVACIÓN:**

A temperatura ambiente desde 15° C hasta 30° C.

**PRESENTACIONES:**

*Redusterol Dúo 10/10 (Ezetimibe 10 mg - Simvastatina 10 mg)*

Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos

*Redusterol Dúo 10/20 (Ezetimibe 10 mg - Simvastatina 20 mg)*


Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos

*Redusterol Dúo 10/40 (Ezetimibe 10 mg - Simvastatina 40 mg)*

Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos

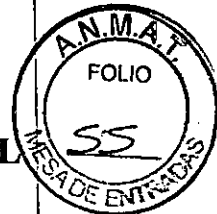
**Fecha de última revisión: ..... / ..... / .....**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

  
MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I.: 10.558.018

  
MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

8582




**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO NR. 52.379**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n esquina Calle 8, Departamento de Pocitos, Provincia de San Juan.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

  
MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

  
MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA