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

DISPOSICIÓN Nº 0069

BUENOS AIRES, 04 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014249-08-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS MAR S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional

de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

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

DISPOSICIÓN Nº 0069

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial EZETIMAR y nombre/s genérico/s EZETIMIBE, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIOS MAR S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o

importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-014249-08-3

DISPOSICIÓN Nº: 0069

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0069

Nombre comercial: EZETIMAR

Nombre/s genérico/s: EZETIMIBE

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Elaboración del Granel: Laboratorio Frasca SRL: GALICIA 2652 /66 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fraccionamiento en envase primario: Laboratorio Arcano SA: CORONEL CHILAVERT 1124/26 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: EZETIMAR.

Clasificación ATC: C10AX.

Indicación/es autorizada/s : LOS HIPOLIPEMIANTES DEBEN EMPLEARSE COMO COMPLEMENTO DE UNA DIETA APROPIADA A BASE DE RESTICCION DE GRASAS SATURADAS Y COLESTEROL Y CUANDO LA RESPUESTA A LA DIETA Y A OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS (AUMENTO DE LA ACTIVAD FISICA) HA SIDO

INADECUADO EL TRATAMIENTO CON HIPOLIPEMIANTES DEBE SER UNO DE LOS COMPONENTES DE LA INTERVENCION SOBRE LOS MULTIPLES FACTORES DE RIESGO AUMENTADOS DE ENFERMEDAD VASCULAR ATEROESCLEROTICA POR HIPERCOLESTEROLEMIA. ESTA INDICADO SOLO O ASOCIADO CON UNA ESTATINA COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA DIETA PARA REDUCCION DEL COLESTEROL TOTAL C-LDL, APO B Y TRIGLICÉRIDOS. ESTA INDICADO TAMBIEN EN CASOS DE INCREMENTO DEL C - HDL EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA (HETEROCIGOTA FAMILIAR Y NO FAMILIAR) HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA (FHHO): ESTA INDICADO ASOCIADO CON SIMVASTATINA O ATORVASTATINA PARA REDUCIR EL C TOTAL Y C-LDL COMO COMPLEMENTO DE OTROS TRATAMIENTOS HIPOLIPEMIANTES POR EJP AFERESIS DE LDL. SITOSTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA: ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA DIETA PARA REDUCIR EL SITOSTEROL Y EL CAMPESTEROL AUMENTADO.

Concentración/es: 10 MG de EZETIMIBE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EZETIMIBE 10 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.45 MG, POVIDONA 3.9 MG, ALCOHOL ETILICO 26 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 45.00 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 59.00 MG, AMARILLO DE QUINOLINA LACA ALUMINICA 0.05 MG, CROSCARMELLOSA SODICA 8.00 MG, LAURILSULFATO SODICO 4.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

0069

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: 15, 30, 60 y 100 Comprimidos (este último de uso exclusivo hospitalario).

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 60 y 100 Comprimidos (este último de uso exclusivo hospitalario).

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente de 25°C., variación admitida entre 15 y 30°C en lugar seco.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: 0069

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 0069

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-014249-08-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0069, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIOS MAR S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: EZETIMAR

Nombre/s genérico/s: EZETIMIBE

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Elaboración del Granel: Laboratorio Frasca SRL: GALICIA 2652 /66 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fraccionamiento en envase primario: Laboratorio Arcano SA: CORONEL CHILAVERT 1124/26 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: EZETIMAR.

Clasificación ATC: C10AX.

Indicación/es autorizada/s : LOS HIPOLIPEMIANTES DEBEN EMPLEARSE COMO COMPLEMENTO DE UNA DIETA APROPIADA A BASE DE RESTICCION DE GRASAS SATURADAS Y COLESTEROL Y CUANDO LA RESPUESTA A LA DIETA Y A OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS (AUMENTO DE LA ACTIVAD FISICA) HA SIDO INADECUADO EL TRATAMIENTO CON HIPOLIPEMIANTES DEBE SER UNO DE LOS COMPONENTES DE LA INTERVENCION SOBRE LOS MULTIPLES FACTORES DE RIESGO AUMENTADOS DE ENFERMEDAD VASCULAR ATEROESCLEROTICA POR HIPERCOLESTEROLEMIA. ESTA INDICADO SOLO O ASOCIADO CON UNA ESTATINA COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA DIETA PARA REDUCCION DEL COLESTEROL TOTAL C-LDL, APO B Y TRIGLICÉRIDOS. ESTA INDICADO TAMBIEN EN CASOS DE INCREMENTO DEL C - HDL EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA (HETEROCIGOTA FAMILIAR Y NO FAMILIAR) HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA (FHHO): ESTA INDICADO ASOCIADO CON SIMVASTATINA O ATORVASTATINA PARA REDUCIR EL C TOTAL Y C-LDL COMO COMPLEMENTO DE OTROS TRATAMIENTOS HIPOLIPEMIANTES POR EJP AFERESIS DE LDL. SITOSTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGOTA: ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA DIETA PARA REDUCIR EL SITOSTEROL Y EL CAMPESTEROL AUMENTADO.

Concentración/es: 10 MG de EZETIMIBE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EZETIMIBE 10 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.45 MG, POVIDONA 3.9 MG, ALCOHOL

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

ETILICO 26 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 45.00 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 59.00 MG, AMARILLO DE QUINOLINA LACA ALUMINICA 0.05 MG, CROSCARMELLOSA SODICA 8.00 MG, LAURILSULFATO SODICO 4.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: 15, 30, 60 y 100 Comprimidos (este último de uso exclusivo hospitalario).

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 60 y 100 Comprimidos (este último de uso exclusivo hospitalario).

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente de 25°C., variación admitida entre 15 y 30ºC en lugar seco.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS MAR S.A. el Certificado Nº 56018, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 04 ENE 2011 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0069

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0069

A.N.M.A.T. FOLIO 382 MESA DE ENTRADAS

EZETIMAR

EZETIMIBE

Comprimidos

Venta bajo receta — Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido contiene:

Ezetimibe Micronizado.....10,00 mg.

Excipientes:

Lactosa monohidrato.....59,00 mg.
Celulosa microcristalina PH 101.....45,00 mg.
Croscaramelosa sódica.....8,00 mg.
Povidona.....3,90 mg.
Lauril sulfato de sodio polvo.....4,00 mg.
Amarillo de quinolina Laca alumínica.....0,05 mg.
Estearato de magnesio.....1,45 mg
Alcohol Etílico *.....26.00 mg

* Se evapora durante la elaboración.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACION

Envases conteniendo 15, 30, 60 y 100 comprimidos (este último de uso exclusivo hospitalario).

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente de 25 °C, variación admitida entre 15 y 30 °C en lugar seco.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado Nº

Elaborado en: Galicia 2652 - Capital Federal

Comercializado y Distribuido por: Laboratorios MAR S.A. Av. Gaona 3875, Capital Federal.

Director Técnico: Kearney Pablo Martín. Farmacéutico Matrícula Nº 12595

Vencimiento: 36 meses — Lote N*

MANTENER ESTA Y CUALQUIER MEDICACION FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

A.N.M.A.T. FOLIO 383 MESA DE ENTRADAS

EZETIMAR

EZETIMIBE

Comprimidos

Venta bajo receta | Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido contiene:

Ezetimibe Micronizado.....10,00 mg.

Excipientes:

Lactosa monohidrato.....59,00 mg.
Celulosa microcristalina PH 101.....45,00 mg.
Croscaramelosa sódica.....8,00 mg.
Povidona.....3,90 mg.
Lauril sulfato de sodio polvo.....4,00 mg.
Amarillo de quinolina Laca alumínica.....0,05 mg.
Estearato de magnesio.....1,45 mg
Alcohol Etílico *.....26.00 mg
* Se evapora durante la elaboración.

ACCION TERAPEUTICA

EZETIMAR pertenece a los compuestos hipolipidemiantes, que inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol y fitosteroles relacionados.

MECANISMO DE ACCIÓN:

El colesterol contenido en el hígado, se deriva predominantemente de tres fuentes. El hígado puede sintetizar colesterol, tomar colesterol de la sangre o tomar directamente del intestino delgado. El colesterol intestinal es derivado primariamente del segregado en la bilis y de la dieta.

EZETIMIBE posee un mecanismo de acción que difiere de los otros agentes reductores de Colesterol (inhibidores de la HMG-CoA reductasa, resinas secuestrantes de la bilis, derivados de ácidos fibrosos y estanoles). **EZETIMIBE** se localiza y actúa en el borde del intestino delgado, e inhibe la absorción de Colesterol en las vellosidades intestinales, provocando una disminución en el transporte del colesterol al hígado.

Reduce la acumulación de colesterol en hígado e incrementa la depuración de la sangre. Este mecanismo es complementario de los agentes inhibidores de HMG-CoA reductasa y del Fenofibrato.

A.N.M.A.T. FOLIO 384 MESA DE ENTRADAS

ACCION FARMACOLOGICA

La administración de **EZETIMAR** reduce el Colesterol sanguíneo total-C, LDL-C, Apo B, y TG, e incrementa HDL-C en los pacientes con hipercolesterolemia. La administración de **EZETIMAR** con un inhibidor de HMG-CoA reductasa, es efectiva en hipercolesterolemia, con una potencia mayor que cualquier tratamiento único. La administración de **EZETIMAR** inhibe la absorción del colesterol en el intestino delgado. En un estudio de 2 semanas de tratamiento, inhibió la absorción de colesterol intestinal en el 54 %. Comparado con placebo, **EZETIMAR** no modifica la absorción de los triglicéridos, los ácidos grasos, los ácidos biliares, la progesterona, el etinilestradiol, o las vitaminas liposolubles A, D y E. Tampoco perturbó la producción de hormona corticoide.

La administración concomitante de **EZETIMAR** con una estatina se complementa y mejora los resultados obtenidos con cualquiera de las dos drogas por separado. Todavía no se ha establecido si **EZETIMIBE** solo o asociado a las estatinas influye sobre la morbilidad y/o la mortalidad cardiovascular.

FARMACOCINETICA

Absrción:

Luego de la administración oral de **EZETIMAR,** este es absorbido y conjugado extensamente a una forma glucurónido-fenólico, farmacológicamente activo (ezetimibe-glucurónido). Luego de administrar una sola dosis de 10 mg, a adultos en ayunas, el pico medio de concentración plasmática (Cmax) fue de 3.4 a 5.5 ng/mL., que se alcanzó entre las 4 a 12 horas (Tmax). Los valores medios de Cmax del ezetimibe-glucurónido fueron de 45 a 71 ng/mL y se alcanzaron entre 1 y 2 horas (Tmax). No hubo desviación sustancial de la proporcionalidad entre las dosis de 5 y 20 mg. La biodisponibilidad absoluta de **EZETIMIBE** no pudo ser determinada, en razón que el compuesto es virtualmente insoluble en el medio acuoso, no adecuado para inyección. **EZETIMIBE** tiene una biodisponibilidad variable; el coeficiente de variación, basado en la variabilidad intersubjetiva, fue de 35 a 60% para los valores del AUC (área bajo la curva).

Efectos de la alimentación en la absorción oral:

La administración concomitante de alimentos (sea estos altamente grasos o no grasos) no tuvo efecto sobre la extensión de absorción de **EZETIMAR** cuando se administraron comprimidos de 10 mg. La concentración máxima (Cmax) de **EZETIMAR** aumentó un 38% cuando se consumieron alimentos muy grasos.

Distribución:

EZETIMIBE y la forma glucurónido mostraron una elevada unión a las proteínas plasmáticas humanas (>90%).

Metabolismo y excreción:

EZETIMIBE es principalmente metabolizado en el intestino delgado y el hígado vía conjugación con glucurónido (reacción de fase II) con posterior excreción por vía biliar y renal. En todas las especies evaluadas se ha observado un mínimo metabolismo oxidativo (reacción de fase I).

En humanos, **EZETIMIBE** es rápidamente metabolizado a la forma glucurónido, siendo ambos los principales compuestos derivados de la droga, detectados en

A.N.M.A.T. FOLIO 185 AREA DE ENTRADAS

plasma y constituyen respectivamente, aproximadamente el 10 al 20% del 80 al 90% de la droga total en plasma. Tanto **EZETIMIBE** como su glucurónido son lentamente eliminados del plasma con una vida media de aproximadamente 22 horas para ambos. Los perfiles de concentración plasmática/tiempo muestran múltiples picos, hecho que sugiere la existencia de una importante circulación enterohepática. Luego de la administración oral de 20 mg de **EZETIMIBE** (C14), a seres humanos, el ezetimibe total (ezetimibe + glucurónido) representó aproximadamente el 93% de la radioactividad total en plasma. Después de 48 horas, no hubo niveles detectables de radioactividad en plasma.
Entre 78% y 11% de la radioactividad administrada se recuperó en las heces y en la orina, respectivamente, a lo largo de un período de recolección de 10 días. **EZETIMIBE** fue el principal componente en las heces y representó el 69% de la dosis administrada, mientras que la forma glucurónido fue el principal componente en la orina y representó el 9% de la dosis administrada.

Pacientes Geriátricos:

Luego de la administración de dosis múltiples de 10 mg/día de **EZETIMAR**, durante 10 días, las concentraciones plasmáticas de **EZETIMIBE** total fueron cerca de dos veces más elevadas en sujetos sanos mayores (≥65 años) en relación con sujetos más jóvenes.

Pacientes Pediátricos:

Posterior a la administración de dosis múltiples de 10 mg/día durante 7 días, la absorción y el metabolismo de **EZETIMIBE** fueron similares en adolescentes (10 a 18 años) y en adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 10 años de edad.

Sexo:

Luego de la administración de dosis múltiples de 10 mg/día durante 10 días, las concentraciones plasmáticas de **EZETIMIBE** total fueron levemente superiores (<20%) en las mujeres con respecto a los hombres.

Insuficiencia Hepática:

Luego de administrar una dosis única de 10 mg. a pacientes portadores de insuficiencia hepática leve, el área media bajo la curva para **EZETIMIBE** total aumentó aproximadamente 1,7 veces en pacientes (Puntaje Child-Pugh 5 a 6), en comparación con sujetos sanos. Los valores AUC medios para **EZETIMIBE** total y la forma glucurónida aumentaron aproximadamente 3-4 veces y 5-6 veces, respectivamente, en pacientes con deterioro moderado (puntaje Child-Pugh 7 a 9) o severo (puntaje Child-Pugh 10 a 15).
Por tal motivo, Ezetimar no esta recomendado en pacientes con Insuficiencia hepática moderada a severa.

Insuficiencia Renal:

Después de administrar una dosis única de 10 mg de **EZETIMAR** a pacientes con enfermedad renal severa (n=8; media CrCl ≤ 30 mL/min/1,73 m2), la media de los niveles de AUC de **EZETIMIBE** total, la forma glucurónido y **EZETIMIBE,** se incrementaron en aproximadamente 1,5 veces, comparado con sujetos sanos (n=9).

A.N.M.A.T. FOLIO 186 MESA DE ENTRADAS

INDICACIONES

Los hipolipemiantes deben emplearse como complemento de una dieta apropiada a base de restricción de grasas saturadas y colesterol y cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas (aumento de la actividad física) ha sido inadecuada.

Los pacientes deben cumplir con el régimen dietético para disminuir el colesterol antes de comenzar el tratamiento con EZETIMIBE y continuarlo mientras dure el mismo.

El tratamiento con hipolipemiantes debe ser uno de los componentes de la intervención sobre los múltiples factores de riesgo aumentados de enfermedad vascular ateroesclerótica por hipercolesterolemia.

1. **Hipercolesterolemia Primaria**

EZETIMAR está indicado, solo o asociado con una Estatina, como tratamiento complementario de la dieta para la reducción del colesterol total, colesterol de baja densidad (C-LDL), apolipoproteinas B y triglicéridos (TG). Está indicado también en casos de incremento del colesterol de alta densidad (C-HDL), en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar).

2. **Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo)**

EZETIMAR está indicado, asociado con Simvastatina o Atorvastatina, para reducir el colesterol total (C-total) y C-LDL, como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (por ej.: Aféresis de LDL) o cuando estos tratamientos no se encuentren disponibles.

3. **Sitosterolemia familiar homocigota:**

EZETIMAR está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir el sitosterol y el campesterol aumentado.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

EZETIMAR puede administrarse con o sin alimentos, junto con las comidas o lejos de ellas.

La dosis recomendada es de 1 comprimido (10 mg) una vez por día.

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, pacientes con insuficiencia renal o ancianos.

EZETIMAR puede administrarse domo:

1. **Coadministración con estatinas**

Se recomienda la toma de ambos medicamentos en el mismo momento del día y respetando las recomendaciones de dosificación de la Estatina.

2. **Coadministración con secuestrantes biliares**

Se recomienda administrar **EZETIMAR** por lo menos 2 horas antes o 4 horas después de la administración del Secuestrante Biliar.

A.N.M.A.T. FOLIO 38 FECHA DE ENTRADA

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a alguno de los componentes de esta medicación.
La combinación de **EZETIMAR** con un inhibidor de HMG-CoA reductasa está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones inexplicables y persistentes de las transaminasas séricas.
TODOS LOS INHIBIDORES DE HMG-COA REDUCTASA ESTÁN CONTRAINDICADOS EN MUJERES EMBARAZADAS O EN PERÍODO DE LACTANCIA.

ADVERTENCIAS
Antes de iniciar el tratamiento con **EZETIMAR**, se deben descartar las causas secundarias de dislipidemia (diabetes, hipotiroidismo, enfermedad obstructiva hepática, insuficiencia renal crónica) y se deben considerar los fármacos que incrementen el C-LDL y disminuyan el C-HDL (progestágenos, esteroides anabólicos y corticosteroides) y tratar estas alteraciones si correspondiere. Es aconsejable realizar un perfil de lípidos para medir el C- total, el C-LDL, el C-HDL y TG. Para los niveles de TG >400 mg/dL (>4,5 mmol/L), las concentraciones de C-LDL se deben determinar por ultracentrifugación.
En el momento de la hospitalización por un trastorno coronario agudo, es aconsejable tomar las mediciones de los lípidos en el momento de la admisión o dentro de las 24 horas. Estos valores pueden guiar al médico para el inicio de un tratamiento hipolipemiante en el momento de la internación o de su alta.
Cuando se administre **EZETIMAR** con una Estatina específica, es imprescindible que el médico posea todo el conocimiento de la información para prescribir esta última (contraindicaciones, dosificación, advertencias, precauciones, interacciones, reacciones adversas, etc.).

PRECAUCIONES
Se ha informado una mayor incidencia de aumento de las enzimas hepáticas con la asociación de **EZETIMIBE** y una Estatina, que con la administración de la Estatina sola. Estos aumentos en general son asintomáticos, no se asocian con colestasis y retornan a los valores normales después de la interrupción del tratamiento o con la continuación del mismo. No se ha informado una mayor incidencia de miopatía o rabdomiolisis con **EZETIMIBE** que con el placebo o las Estatinas. Sin embargo, constituyen reacciones adversas conocidas de las Estatinas y de otros hipolipemiantes. Por lo tanto, esta eventualidad debe ser tenida en cuenta, especialmente cuando **EZETIMIBE** se administre asociado a otro hipolipemiante.
Debido a los efectos desconocidos de una mayor exposición a **EZETIMIBE** en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, se recomienda no administrar **EZETIMAR** a estos pacientes.

A.N.M.A.T. FOLIO 88 MESA DE ENTRADAS

INTERACCIONES

Colestiramina: la administración concomitante de Colestiramina (4 g dos veces al día) disminuyó los valores medios de AUC del **EZETIMIBE** total aproximadamente un 55%. La reducción del C-LDL aumentado, debido al agregado de **EZETIMIBE** a la colestiramina, puede disminuir por esta interacción.

Fibratos: No se ha establecido la inocuidad y efectividad de **EZETIMIBE** administrado con fibratos. Los fibratos pueden incrementar la excreción de colesterol en la bilis y producir una colelitiasis. En un estudio preclínico en perros, **EZETIMIBE** aumentó el colesterol en la bilis vesicular. No se recomienda la coadministración de **EZETIMIBE** con fibratos hasta que se estudie su uso en pacientes.

Fenofibrato: En un estudio farmacocinético en pacientes hipercolestorolémicos (LDL-C ≥130 mg/dL, la administración concomitante de fenofibrato (200 mg./día) incrementó las concentraciones de **EZETIMIBE** total en aproximadamente 64 % y 48 %. Farmacologicamente, Fenofibrato no fue significativamente afectado por la administración de 10 mg./día de **EZETIMIBE**.

Gemfibrozil: En un estudio farmacocinético la administración concomitante de gemfibrozil incrementó las concentraciones de **EZETIMIBE** total aproximadamente 1,7 veces.

Inhibidores de HMG-CoA reductasa: No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando **EZETIMAR** se coadministró con Atorvastatina, Simvastatina, Pravastatina, Lovastatina o Fluvastatina.

Ciclosporina: El nivel de **EZETIMIBE** total aumentó 12 veces en un paciente con trasplante renal que recibió múltiples medicaciones, incluida la Ciclosporina. Los pacientes que reciben **EZETIMAR** junto con Ciclosporina deben ser cuidadosamente monitoreados.

Warfarina: En un estudio realizado en doce hombres adultos sanos, la administración concomitante de **EZETIMAR** (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad de Warfarina y el tiempo de protrombina.

Digoxina: En un estudio realizado en doce hombres adultos sanos, la administración concomitante de **EZETIMAR** (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad de digoxina ni sobre los parámetros del ECG (FC, intervalos PR, QT y QTcs)

Anticonceptivos Orales: En un estudio en 18 mujeres adultas sanas, la coadministración de **EZETIMIBE** (10 mg una vez al día) con anticonceptivos orales no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad de etinilestradiol o levonorgestrel

Cimetidina: En un estudio realizado en doce adultos sanos, dosis múltiples de cimetidina (400 mg dos veces al día) no tuvieron efecto significativo sobre la biodisponibilidad oral de **EZETIMIBE** y **EZETIMIBE** total

Antiácidos: En un estudio en 12 adultos sanos, la administración de una dosis única de un antiácido (que contiene aluminiio) no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad oral de **EZETIMIBE** total, del glucurónido ni de **EZETIMIBE,** tomando como base los valores de AUC. El valor Cmáx de **EZETIMIBE** total disminuyó en un 30%.

A.N.M.A.T. FOLIO 38 MESA DE ENTRADAS

Glipizida: En un estudio en 12 hombres adultos sanos, los niveles de **EZETIMIBE** en condiciones estables (10 mg una vez al día) no tuvieron efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de Glipizida. Una sola dosis de Glipizida (10 mg) no tuvo efecto significativo sobre la exposición a **EZETIMIBE**.

Drogas metabolizadas por el Citocromo P450 (1A2, 2D6, 2C8/9 y 3A4):

En un estudio realizado en doce hombres adultos sanos **EZETIMAR** no tuvo efecto significativo sobre una serie de drogas (cafeína, dextrometorfan, tolbutamida y midazolam IV) que se sabe son metabolizadas por el Citocromo P450 (1A2, 2D6, 2C8/9 y 3A4). Esto indica que **EZETIMIBE** no es ni un inhibidor ni un inductor de estas isoenzimas del Citocromo P450 y es improbable que afecte el metabolismo de drogas que son metabolizadas por estas enzimas.

CARCINOGÉNESIS

Se llevó a cabo un estudio dietario sobre carcinogenicidad de 104 semanas con **EZETIMIBE** en ratas, en dosis de hasta 1500 mg/kg/día (machos) y 500 mg/kg/día (hembras) (aproximadamente 20 veces la exposición humana a los 10 mg diarios, basados en AUC 0-24hs para **EZETIMIBE** total). Se llevó a cabo otro estudio de 104 semanas en ratones, administrándose dosis de hasta 500 mg/kg/día (>150 veces la exposición humana a los 10 mg diarios basados en AUC 0-24hs para **EZETIMIBE** total). No hubo incrementos estadísticamente significativos en las incidencias de tumores en ratas o ratones tratados con el fármaco.

MUTAGÉNESIS

No se observaron evidencias de mutagenicidad en un test de mutagenicidad microbiana in vitro (Ames) con Salmonella Typhimurium y Escherichia
Coli con o sin activación metabólica. No se observaron evidencias de clastogenicidad en un ensayo de aberración cromosómica in Vitro en linfocitos de sangre periférica de seres humanos con activación metabólica o sin ella. Tampoco se observó genotoxicidad en el test del micronúcleo en ratones "in vivo".

EMBARAZO Y REPRODUCCIÓN

No existen estudios adecuados y bien controlados de **EZETIMIBE** en mujeres embarazadas. Solo se debe usar durante el embarazo en el caso en que el médico considere que el beneficio potencial justifique el riesgo para el feto.

En estudios por vía oral de **EZETIMIBE** sobre el desarrollo embrio-fetal llevados a cabo en ratas y conejos durante la organogénesis, no hubo evidencias de efectos embrioletales a las dosis estudiadas (250, 500, 1000 mg/kg/día). En ratas, se observó una mayor incidencia de hallazgos esqueléticos fetales comunes (par extra de costillas torácicas, centros espinales de las vértebras cervicales sin osificar, costillas más cortas) con 1000 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la exposición humana a los 10 mg diarios basados en AUC 0-24hs para **EZETIMIBE** total).

En los conejos tratados con **EZETIMIBE** se observó una mayor incidencia de costillas torácicas extra con 1000 mg/kg/día (150 veces la exposición humana de los 10 mg diarios basados en AUC 0-24hs para **EZETIMIBE** total). **EZETIMIBE**

A.N.M.A.T. FOLIO 380 MESA DE ENTRADAS

atravesó la placenta cuando las ratas y conejas preñadas recibieron dosis orales múltiples.
Estudios con dosis múltiples de **EZETIMIBE** administrado en combinación con inhibidores de HMG-CoA reductasa en ratas y conejos durante la organogénesis, dieron por resultado mayores exposiciones a **EZETIMIBE** y a las estatinas. Los hallazgos a nivel de reproducción se presentaron con dosis más bajas en el tratamiento combinado comparado con la monoterapia.

EZETIMIBE SE ADMINISTRARA A MUJERES EN EDAD FÉRTIL SÓLO CUANDO TENGAN POCAS PROBABILIDADES DE QUEDAR EMBARAZADAS. NO OBSTATE SE DEBE INFORMAR A DICHAS PACIENTES SOBRE LOS RIESGOS POTENCIALES SI SE EMBARAZAN. CUANDO EZETIMIBE ES ADMINISTRADO JUNTO CON UN INHIBIDOR DE HMG-COA REDUCTASA A UNA MUJER QUE PUEDE QUEDAR EMBARAZADA O SI LA PACIENTE QUEDA EMBARAZADA MIENTRAS ESTÁ TOMANDO EZETIMIBE, DEBE INTERRUMPIRSE EL TRATAMIENTO DE INMEDIATO. (Ver Contraindicaciones)

En los estudios de fertilidad de **EZETIMIBE** por vía oral llevados a cabo en ratas, no hubo evidencias de toxicidad reproductiva en dosis de hasta 1000 mg/kg/día en ratas macho o hembra (aproximadamente 7 veces la exposición humana a los 10 mg diarios basados en ABC 0-24hs para **EZETIMIBE** total).

LACTANCIA
En estudios en ratas, la exposición al **EZETIMIBE** total en las crías lactantes alcanzó la mitad de la observada en el plasma materno. No se sabe si **EZETIMIBE** se excreta en la leche humana; por lo tanto:

NO SE DEBE USAR EN MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA
a menos que el médico considere que el beneficio potencial justifique el riesgo para el lactante.

EMPLEO EN PEDIATRÍA
La farmacocinética de **EZETIMIBE** en adolescentes (10 a 18 años) ha demostrado ser similar a la de los adultos. La experiencia en el tratamiento con **EZETIMIBE** en la población pediátrica se limita a 4 pacientes (9 a 17 años) en el estudio de sitosterolemia y a 5 pacientes (11 a 17 años) en el estudio de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Salvo que el médico consideré la utilidad de su uso, no se recomienda el tratamiento con EZETIMIBE en niños (<10 años).

EMPLEO EN GERIATRÍA
De los pacientes que recibieron **EZETIMIBE** en los estudios clínicos, 948 tenían 65 años o más (esto incluyó 206 con 75 años y mayores). La efectividad e inocuidad de **EZETIMIBE** fue similar entre estos pacientes e individuos más jóvenes. No obstante se debe tener presente la posibilidad de una mayor sensibilidad de los pacientes mayores.

A.N.M.A.T. FOLIO 391 MESA DE ENTRADAS

REACCIONES ADVERSAS

Los informes existentes indican que, en general, **EZETIMIBE** es bien tolerado.
Las reacciones adversas informadas en ≥ 2% de los pacientes tratados como monoterapia fueron: Infección respiratoria alta, cefalea, mialgia, dolor lumbar, artralgia, dolor torácico, diarrea, dolor abdominal, sinusitis, vértigo, faringitis, tos, infección viral, fatiga.
Las reacciones adversas informadas en ≥ 2% de los pacientes tratados con **EZETIMIBE** asociado con una Estatina fueron: Infección respiratoria alta, cefalea, mialgia, dolor lumbar, sinusitis, dolor abdominal, artralgia, fatiga, diarrea, faringitis, vértigo, dolor torácico.
La incidencia de aumento de las transaminasas fue ligeramente superior en los pacientes en tratamiento con **EZETIMIBE** asociado a una estatina que con la estatina sola.
La incidencia total de los eventos adversos informados con **EZETIMIBE** fue similar a la informada con placebo, y el porcentaje de interrupción debido a eventos adversos fue también similar para **EZETIMIBE** y para placebo.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea esta información cuidadosamente antes de comenzar a tomar EZETIMAR y cada vez que lo tome.

Esta información no reemplaza lo que su médico le indique en relación a este tratamiento.
Sólo él puede determinar si ese es el medicamento adecuado para usted.
EZETIMAR es un medicamento que se indica para pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol solamente con la dieta. Se usa para bajar los niveles de colesterol total y del colesterol LDL en la sangre. Se puede utilizar solo o con otros medicamentos para el tratamiento de las distintas formas de colesterol elevado.
Mientras esté medicado con **EZETIMAR**, debe seguir con la dieta baja en sustancias grasas

No se debe tomar EZETIMAR (Consultar con su médico):

1. Si se es alérgico al principio activo, o a alguno de los excipientes
2. Si padece una afección hepática
3. Si está embarazada o amamantando

Informar a su médico:

1. Si está recibiendo alguna medicación recetada o adquirida directamente o de venta libre
2. Si padece algún trastorno alérgico o problema hepático o algún dolor o debilidad muscular sin causa aparente
3. Si está embarazada o intenta quedar embarazada próximamente.
4. Si está amamantando

A.N.M.A.T. FOLIO 392 LIBRO DE ENTRADAS

Forma en que debe tomar EZETIMAR:

1. Siga las indicaciones de su médico en cuanto a la cantidad de comprimidos que debe tomar por día y en que horario.
2. Es conveniente tomar **EZETIMAR** todos los días y si es posible, a la misma hora.
3. En caso de estar recibiendo otra medicación para bajar el colesterol, consulte con su médico, si ambos medicamentos pueden tomarse en forma conjunta.
4. Si se olvidó de tomarlo, retorne al tratamiento en la forma habitual, es decir recibiendo la dosis diaria estipulada.
5. Si encuentra alguna dificultad o el medicamento le provoca algún malestar, consulte con su médico antes de decidir suspender la ingestión del mismo.

SOBREDOSIFICACION

No se han informado casos de sobredosis con **EZETIMIBE**. La administración de 50 mg/día, a 15 individuos durante 14 días por lo general fue bien tolerada. En el caso de una sobredosis se deberán emplear medidas sintomáticas y de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, comunicarse con los centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Buenos Aires: (011) 4962-6666/2247
Hospital Nacional Alejandro Posadas - Buenos Aires: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACION

Envases conteniendo 15, 30, 60 y 100 comprimidos (este último de uso exclusivo hospitalario).

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente de 25 °C, variación admitida entre 15 y 30 °C en lugar seco.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado Nº:
Elaborado en: Galicia 2652 - Capital Federal
Comercializado y Distribuido por: Laboratorios MAR S.A. Av. Gaona 3875, Capital Federal.
Director Técnico: Kearney Pablo Martín. Farmacéutico Matrícula Nº 12595

Vencimiento: 36 meses Lote N*

MANTENER ESTA Y CUALQUIER MEDICACION FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS