



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-100671209-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-100671209-APN-DGA#ANMAT 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 nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REDUSTEROL DÚO / EZETIMIBE – SIMVASTATINA; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos / EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 10 mg, Comprimidos / EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 20 mg, Comprimidos / EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 40 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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada REDUSTEROL DÚO / EZETIMIBE – SIMVASTATINA; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos / EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 10 mg, Comprimidos / EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 20 mg, Comprimidos / EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 40 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2023-154068659-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-154068690-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.379 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

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

EX-2023-100671209-APN-DGA#ANMAT

mb

ab

PROYECTO DE PROSPECTO

REDUSTEROL® DÚO
EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 10 mg
EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 20 mg
EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 40 mg
Comprimidos - Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido de Ezetimibe 10 mg – Simvastatina 10 mg, contiene:

Ezetimibe	10,00 mg
Simvastatina	10,00 mg
Lactosa de compresión directa	67,73 mg
Povidona K30	5,00 mg
Ácido cítrico anhidro	0,09 mg
Butilhidroxianisol	0,18 mg
Crospovidona	4,00 mg
Lauril sulfato de sodio	1,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,50 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg

Cada comprimido de Ezetimibe 10 mg – Simvastatina 20 mg, contiene:

Ezetimibe	10,00 mg
Simvastatina	20,00 mg
Lactosa de compresión directa	145,46 mg
Povidona K30	10,00 mg
Ácido cítrico anhidro	0,18 mg
Butilhidroxianisol	0,36 mg
Crospovidona	8,00 mg
Lauril sulfato de sodio	2,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,00 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg

Cada comprimido de Ezetimibe 10 mg – Simvastatina 40 mg, contiene:

Ezetimibe	10,00 mg
Simvastatina	40,00 mg
Lactosa de compresión directa	300,92 mg

SIMVAS + EZE_PROSP_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

Página 15 de 51

Povidona K30	20,00 mg
Ácido cítrico anhidro	0,36 mg
Butilhidroxianisol	0,72 mg
Crospovidona	16,00 mg
Lauril sulfato de sodio	4,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,00 mg
Estearato de magnesio	6,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa en combinación con otro fármaco modificador de los lípidos.

Código ATC: C10BA02

INDICACIONES:

Prevención de acontecimientos cardiovasculares:

Ezetimiba - simvastatina está indicado para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA), estén o no previamente tratados con una estatina.

Hipercolesterolemia:

Ezetimiba - simvastatina está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o hiperlipidemia mixta cuando el uso de un producto en combinación se considera adecuado:

- Pacientes no controlados adecuadamente con una estatina sola.
- Pacientes ya tratados con una estatina y ezetimiba.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH):

Ezetimiba - simvastatina está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con HoFH. Los pacientes también pueden recibir tratamientos complementarios (p. ej., aféresis de lipoproteínas de baja densidad [LDL]).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Ezetimiba - simvastatina es un hipolipemiante que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y esteroides vegetales relacionados, e inhibe la síntesis endógena del colesterol.

Mecanismo de acción:

Ezetimiba – simvastatina:

El colesterol plasmático se deriva de la absorción intestinal y de la síntesis endógena. Ezetimiba - simvastatina contiene dos compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios.

Ezetimiba - simvastatina reduce las cifras elevadas de colesterol total (C-total), C-LDL, apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-no HDL) y aumenta el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) a través de la doble inhibición de la absorción y la síntesis del colesterol.

Ezetimiba:

Ezetimiba inhibe la absorción intestinal del colesterol. Ezetimiba es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que difiere al de otras clases de reductores del colesterol (p. ej., estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y estanoles vegetales). El blanco molecular de ezetimiba es el transportador de esteroles Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroides.

Ezetimiba se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, dando lugar a una disminución del transporte de colesterol intestinal al hígado. Las estatinas reducen la síntesis del colesterol en el hígado y al unirse estos mecanismos diferentes se produce una reducción complementaria del colesterol. En un ensayo clínico de 2 semanas de duración en 18 pacientes con hipercolesterolemia, ezetimiba inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54%, en comparación con el placebo.

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba para inhibir la absorción del colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción del colesterol marcado con C14 sin que se produjeran efectos sobre la absorción de los triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

Simvastatina:

Después de la ingestión oral, simvastatina, que es una lactona inactiva, se hidroliza en el hígado a la correspondiente forma activa β -hidroxiácido que tiene una potente actividad para inhibir la HMG-CoA reductasa (3 hidroxil-3 metilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso inicial y limitante de la velocidad en la biosíntesis del colesterol.

Simvastatina reduce las concentraciones normales y elevadas del C-LDL. Las LDL se forman a partir de las proteínas de muy baja densidad (VLDL) y son catabolizadas predominantemente a través del receptor de alta afinidad LDL. El mecanismo del efecto reductor de LDL de simvastatina puede implicar tanto la reducción de la concentración del colesterol de las VLDL (C-VLDL) como la inducción del receptor de las LDL, lo que produce una disminución de la producción y un aumento del catabolismo del C-LDL. La apolipoproteína B también disminuye sustancialmente durante el tratamiento con simvastatina. Además, simvastatina aumenta moderadamente el C-HDL y reduce los TG plasmáticos. Como resultado de estos cambios, los cocientes entre C-total y C-HDL, y de C-LDL y C-HDL se reducen.

La combinación de los mecanismos de acción diferentes, produce una reducción complementaria del colesterol.

Farmacocinética:

Simvastatina – ezetimiba:

La administración de la combinación en dosis fijas de ezetimiba - simvastatina es bioequivalente a la administración conjunta de ezetimiba y simvastatina.

Absorción:

Tras su administración por vía oral, ezetimiba es absorbido rápidamente y transformado extensamente por conjugación en un glucurónido fenólico con actividad farmacológica. El glucurónido de ezetimiba alcanza el promedio de concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) en una a dos horas, y ezetimiba en cuatro a doce horas. No se puede determinar la biodisponibilidad absoluta de ezetimiba por ser 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 de ezetimiba administrada

por vía oral en forma de comprimidos de 10 mg.

La disponibilidad del β -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 β -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:

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

Tanto la simvastatina como el β -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:

Ezetimiba es metabolizada 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). Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en el plasma; constituyen 10 a 20% y 80 a 90%, respectivamente, del fármaco total en el plasma. Ambas formas son eliminadas lentamente del plasma, con evidencia de una importante circulación enterohepática. La vida media de ezetimiba y ezetimiba-glucurónido es de 22 horas aproximadamente.

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

Simvastatina se absorbe bien y sufre una amplia extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado es dependiente del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el lugar principal de acción de la forma activa, con

posterior extracción de equivalentes del fármaco en la bilis. En consecuencia, la disponibilidad del fármaco activo a la circulación sistémica es baja. Después de una inyección intravenosa del metabolito β -hidroxiácido, su vida media es de 1.9 horas.

Eliminación:

Tras la administración oral de ^{14}C -ezetimiba (20 mg), ezetimiba 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.

Simvastatina ácida se transporta activamente al interior de los hepatocitos por el transportador OATP1B1.

Simvastatina es un sustrato del transportador de eflujo BCRP.

Después de administrar una dosis oral de simvastatina radiactiva un 13% de la radiactividad se excretó en la orina y un 60% en las heces en el plazo de 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 β -hidroxiácido, se excreta con la orina en forma de inhibidores sólo un promedio de 0.3% de la dosis administrada.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Población pediátrica:

La absorción y metabolismo de ezetimiba son similares en niños y adolescentes (10 a 18 años) y adultos. Basándose en ezetimiba total, no hay diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y 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 HoFH, hipercolesterolemia familiar heterocigota o sitosterolemia.

Pacientes de edad avanzada:

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total fueron unas 2 veces más altas 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 ezetimiba.

Insuficiencia hepática:

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el AUC medio de ezetimiba total aumentó en aproximadamente 1,7 veces en pacientes con

insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5 o 6), en comparación con los sujetos sanos. En un estudio de dosis múltiples durante 14 días (10 mg al día) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh 7 a 9), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No es preciso realizar ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a los efectos desconocidos de un aumento de exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child-Pugh > 9), no se recomienda el uso de ezetimiba en estos pacientes.

Insuficiencia renal:

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con nefropatía grave (ClCr media < 30 ml/min), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces, en comparación con sujetos sanos.

Un paciente de este estudio (postrasplante renal con medicación múltiple que incluía ciclosporina) tuvo una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total.

En un estudio en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de inhibidores totales después de una dosis única de un inhibidor de la HMGCoA reductasa relacionado fueron aproximadamente dos veces mayores que las observadas en voluntarios sanos.

Género:

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente mayores (aproximadamente 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 ezetimiba.

Polimorfismo del gen SLCO1B1:

Los portadores del alelo c.521T> C del gen SLCO1B1 tienen menor actividad de OATP1B1. La exposición media (AUC) del principal metabolito activo, simvastatina ácida es del 120% en los portadores heterocigotos (CT) del alelo C y del 221% en los portadores homocigotos (CC) en relación a los pacientes que tienen el genotipo más común (TT). El alelo C tiene una frecuencia del 18% en la población europea.

En los pacientes con el polimorfismo SLCO1B1 existe riesgo de una mayor exposición a simvastatina ácida, que puede conducir a un mayor riesgo de rabdomiólisis.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Ezetimiba –simvastatina:

En estudios de coadministración de ezetimiba y simvastatina, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los que se suelen asociar con las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solas. Esto se atribuye a las interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas después de la administración conjunta. En los estudios clínicos no se produjeron estas interacciones. Las miopatías se produjeron en ratas solamente después de la exposición a dosis que eran varias veces más altas que la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel del AUC para simvastatina y 1.800 veces el nivel del AUC para el metabolito activo). No hubo indicios de que la coadministración de ezetimiba afectase al potencial miotóxico de simvastatina.

En perros a los que se les administró conjuntamente ezetimiba y estatinas, se observaron algunos efectos hepáticos a exposiciones bajas (≤ 1 vez el AUC humano). Se observaron importantes aumentos en las enzimas hepáticas (ALT, AST) en ausencia de necrosis del tejido. En perros a los que se les administró conjuntamente ezetimiba y estatinas, se observaron hallazgos histopatológicos del hígado (hiperplasia del conducto biliar, acumulación de pigmentos, infiltración de células mononucleares y hepatocitos pequeños). Estos cambios no progresaron con una duración prolongada de dosis de hasta 14 meses. Después de la interrupción de la dosis, se observó una recuperación general de los hallazgos del hígado. Estos hallazgos fueron coherentes con los descritos con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o atribuidos a los niveles muy bajos de colesterol alcanzados en los perros afectados.

La coadministración de ezetimiba y simvastatina no fue teratógena en ratas. En hembras de conejo gestantes se observó un número reducido de deformidades esqueléticas (vértebras caudales fundidas, número reducido de vértebras caudales).

En una serie de valoraciones *in vivo* e *in vitro*, ezetimiba, administrada sola o conjuntamente con simvastatina, no mostró potencial genotóxico.

Ezetimiba:

Los estudios animales sobre la toxicidad crónica de ezetimiba no identificaron órganos diana para los efectos tóxicos. En perros tratados durante cuatro semanas con ezetimiba ($\geq 0,03$ mg/kg/día), la concentración de colesterol en la bilis se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un

estudio de un año en perros que recibieron dosis de hasta 300 mg/kg/día no se observó aumento de la incidencia de colelitiasis ni otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la importancia de estos datos en seres humanos. No puede descartarse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

Las pruebas de carcinogenicidad a largo plazo sobre ezetimiba fueron negativas.

Ezetimiba no presentó efectos sobre la fertilidad de ratas macho o hembra, ni tampoco fue teratógena en ratas o conejos, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba cruzó la barrera placentaria en ratas y conejas gestantes a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día.

Simvastatina:

En base a los estudios convencionales en animales, relativos a la farmacodinamia, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y carcinogenia, teniendo en cuenta el mecanismo farmacológico, no se espera que haya otros riesgos para el paciente. A las dosis máximas toleradas tanto en ratas como en conejos, simvastatina no produjo malformaciones fetales y no tuvo efectos sobre la fertilidad, la función reproductora y el desarrollo neonatal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

Hipercolesterolemia:

El paciente debe haber iniciado con anterioridad una dieta baja en lípidos adecuada que debe mantener durante el tratamiento con ezetimiba - simvastatina.

El intervalo de dosis de ezetimiba - simvastatina oscila de 10/10 mg/día a 10/80 mg/día tomados por la noche.

La dosis habitual es 10/20 mg/día o 10/40 mg/día administrados en una dosis única por la noche. La dosis de 10/80 mg sólo se recomienda a pacientes con hipercolesterolemia grave y con elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares, que no han conseguido los objetivos de tratamiento con menores dosis y cuando los beneficios clínicos esperados superan a los riesgos potenciales.

Al iniciar el tratamiento o si se requiere un ajuste de dosis, deberá tenerse en

cuenta los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) del paciente, el riesgo de cardiopatía coronaria y la respuesta al tratamiento reductor de colesterol que esté recibiendo en ese momento.

La dosis de ezetimiba - simvastatina debe individualizarse en base a la eficacia conocida de las diversas dosis de ezetimiba - simvastatina y la respuesta al tratamiento hipocolesterolemiante que esté recibiendo en ese momento el paciente. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas.

Pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA:

En base a estudios clínicos de reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares, la dosis de inicio es de 10/40 mg una vez al día por la noche. La dosis de 10/80 mg sólo se recomienda cuando los beneficios esperados superan a los riesgos potenciales.

Hipercolesterolemia familiar homocigota:

La dosis de inicio recomendada para los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 10/40 mg/día de ezetimiba - simvastatina por la noche. La dosis de 10/80 mg sólo se recomienda cuando los beneficios clínicos esperados superan a los riesgos potenciales. Ezetimiba - simvastatina puede utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o si estos tratamientos no están disponibles.

En pacientes que toman lomitapida concomitantemente con ezetimiba - simvastatina, la dosis de ezetimiba - simvastatina no debe exceder de 10/40 mg/día.

Posología en poblaciones especiales:

Coadministración con otras drogas:

En pacientes que toman amiodarona, amlodipina, verapamilo, diltiazem o medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con ezetimiba - simvastatina, la dosis de ezetimiba - simvastatina no debe exceder los 10/20 mg/día.

En pacientes que toman secuestradores de ácidos biliares la dosis de ezetimiba - simvastatina debe administrarse ya sea ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración del mismo.

En pacientes que toman dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina

concomitantemente con ezetimiba - simvastatina, la dosis de ezetimiba - simvastatina no debe exceder de 10/20 mg/día.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con ezetimiba - simvastatina en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación Child-Pugh >9).

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 ml/min/1.73 m²), no requiere ajuste de dosis. En los pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular < 60 ml/min/1.73 m², la dosis de ezetimiba - simvastatina es de 10/20 mg una vez al 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 pediátricos:

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

- Adolescentes de 10 años o mayores (estado de pubertad: varones en estadio II de Tanner y estadios superiores y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia): La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes (de edad entre 10 y 17 años) es limitada. La dosis de inicio habitual recomendada es 10/10 mg una vez al día por la noche. El intervalo de dosis recomendado es 10/10 hasta un máximo de 10/40 mg/día.

- Niños menores de 10 años: No se recomienda el uso de ezetimiba - simvastatina en niños menores de 10 años debido a los insuficientes datos sobre seguridad y eficacia. La experiencia en niños pre-puberales es limitada.

Forma de administración:

La vía de administración es oral. Ezetimiba - simvastatina puede administrarse como una dosis única por la noche.

Ezetimiba - simvastatina se puede administrar con o sin alimentos.

El comprimido no debe dividirse.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de este medicamento.
- Embarazo y lactancia.
- Enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas hepáticas.
- La administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat).
- La administración concomitante de gemfibrozil, ciclosporina o danazol.
- En pacientes con HoFH, está contraindicada la administración concomitante de lomitapida con dosis superiores a 10/40 mg de ezetimiba - simvastatina.

ADVERTENCIAS:

Miopatía / rabdomiólisis:

Con el uso de ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis estaban tomando una estatina concomitantemente con ezetimiba. Sin embargo, se ha comunicado muy raramente rabdomiólisis con ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimiba a otros fármacos que se sabe están asociados a un alto riesgo de rabdomiólisis.

Simvastatina causa ocasionalmente miopatía, que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular y valores de creatina fosfoquinasa (CPK) superiores a diez veces el límite superior normal (LSN). La miopatía puede manifestarse como rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria y en muy raras ocasiones se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos de actividad de las estatinas en el plasma, que puede deberse, en parte, a medicamentos que interactúan y que interfieren con el metabolismo de simvastatina y/o vías mediadas por transportadores

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis, está relacionado con la dosis. En la base de datos de un ensayo clínico en el que 41.413 pacientes fueron tratados con

SIMVAS + EZE_PROSP_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

Página 26 de 51

simvastatina, 24.747 (aproximadamente el 60 %) de los cuales participaron en estudios con una media de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,03 %, 0,08 % y del 0,61 % con 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos ensayos, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y se excluyeron algunos medicamentos que interaccionan.

En un ensayo clínico con pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y que fueron tratados con simvastatina 80 mg/día (seguimiento medio de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente de 1,0% comparado con el 0,02% de los pacientes tratados con la dosis de 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de los casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año siguiente fue de aproximadamente del 0,1%.

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, es mayor en pacientes que toman ezetimiba - simvastatina en dosis de 10/80 mg en comparación con otras terapias con estatinas con similar o mayor eficacia para reducir el LDL-C. Por tanto, la dosis de ezetimiba - simvastatina 10/80 mg sólo debe utilizarse en pacientes con hipercolesterolemia grave y con un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos de tratamiento con dosis más bajas y cuando los beneficios clínicos esperados superan a los riesgos potenciales. En pacientes que toman ezetimiba - simvastatina 10/80 mg para los que se requiere un medicamento con el que interacciona, debe utilizarse una dosis menor de ezetimiba - simvastatina o un tratamiento alternativo basado en estatinas con menor potencial de interacciones farmacológicas.

Disminución de la función de proteínas transportadoras:

La disminución de la actividad de las proteínas transportadoras hepáticas OATP puede aumentar la exposición sistémica de simvastatina ácida y aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis. La disminución de la actividad puede originarse por la inhibición producida por la interacción con medicamentos (p. ej. ciclosporina) o en pacientes que son portadores del genotipo c.521T>C del gen SLCO1B1.

Los pacientes portadores del alelo c.521T> C del gen SLCO1B1, que codifica una proteína OATP1B1 menos activa, tienen una mayor exposición sistémica de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía relacionado con dosis altas (80 mg) de simvastatina es de aproximadamente el 1% en general, sin pruebas genéticas. En base a resultados de estudios clínicos, los portadores del alelo C homocigoto

(también denominado CC) tratados con 80 mg de simvastatina tienen un riesgo de miopatía del 15% en un año, mientras que el riesgo en los portadores del alelo C heterocigoto (CT) es del 1,5%. El riesgo correspondiente es del 0,3% en los pacientes que tienen el genotipo más frecuente (TT). Si es posible, se debe considerar determinar el genotipo para conocer la presencia del alelo C, como parte de la evaluación del beneficio-riesgo antes de prescribir 80 mg de simvastatina en pacientes individuales y evitar dosis altas en los pacientes que tengan el genotipo CC. Sin embargo, la ausencia de este gen en el genotipo no excluye que la miopatía aún pueda producirse.

Determinación de la creatina cinasa (CK):

La creatina cinasa (CK) no debe medirse después de haber realizado ejercicio extenuante o si hay cualquier otra causa que pueda producir un incremento de CK, ya que esto hace difícil su interpretación. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$), éstos deberían volver a determinarse en un plazo de 5 a 7 días para confirmar los resultados.

Antes del tratamiento:

Se debe advertir a todos los pacientes que empiezan el tratamiento con ezetimiba - simvastatina, o a los que se les incrementa la dosis de ezetimiba - simvastatina, del riesgo de miopatía y que deben informar rápidamente de cualquier dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular inexplicables que presenten.

Se debe tener precaución en pacientes con factores que predisponen a padecer rabdomiólisis. Con el fin de establecer un valor basal de referencia, se debe determinar el nivel de CK antes de empezar el tratamiento en las siguientes situaciones:

- Ancianos (edad > 65 años)
- Género femenino
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo sin controlar
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Alcoholismo

En tales situaciones, se debe considerar el balance beneficio/riesgo del tratamiento y se recomienda monitorización clínica. Debe iniciarse con precaución el tratamiento con cualquier producto que contenga una estatina

(como ezetimiba - simvastatina) en pacientes que hayan padecido previamente trastornos musculares con un fibrato o una estatina. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$), no se debe iniciar el tratamiento.

Mientras dure el tratamiento:

Si aparece dolor muscular, debilidad o calambres musculares mientras un paciente está recibiendo tratamiento con ezetimiba - simvastatina, se deben determinar las concentraciones de CK. Si en ausencia de ejercicio extenuante se encuentra que estos niveles están significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$), se deberá interrumpir el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, aunque las concentraciones de CK sean $< 5 \times \text{LSN}$, se debe considerar interrumpir el tratamiento. Si se sospecha una miopatía por cualquier razón, el tratamiento debe interrumpirse.

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 creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK se normalizan, se puede reiniciar el tratamiento con ezetimiba - simvastatina o administrar otro producto que contenga estatinas a la dosis más baja y monitorizar estrechamente al paciente.

Se ha observado un elevado índice de miopatía en pacientes en los que la dosis se incrementó hasta 80 mg de simvastatina. Se recomiendan determinaciones periódicas de los niveles de CK ya que pueden ser útiles en la identificación de casos subclínicos de miopatía. No obstante, no hay ninguna garantía de que dicha monitorización pueda prevenir la miopatía.

El tratamiento con ezetimiba - simvastatina deberá interrumpirse temporalmente unos días antes de someter al paciente a cirugía mayor programada y cuando se produzca cualquier proceso médico o quirúrgico importante.

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con medicamentos:

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta significativamente con el uso concomitante de ezetimiba - simvastatina con inhibidores potentes de CYP3A4 (tales como itraconazol, ketaconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH

(p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat), así como con ciclosporina, danazol y gemfibrozilo. Está contraindicado el uso de estos medicamentos.

Debido a que ezetimiba - simvastatina contiene simvastatina, el riesgo de miopatía y rabdomiólisis también aumenta con el uso concomitante de ciertas dosis de ezetimiba - simvastatina con otros fibratos, dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina o con el uso concomitante de amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem. El riesgo de miopatía puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico y ezetimiba - simvastatina. Para pacientes con HoFH, el riesgo puede aumentar con el uso concomitante de lomitapida con ezetimiba - simvastatina.

En consecuencia, el uso concomitante de ezetimiba - simvastatina con inhibidores de CYP3A4 como itraconazol, ketaconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat está contraindicado. Si el tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, debe suspenderse el tratamiento con ezetimiba - simvastatina mientras dure el tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa). Además, se debe tener precaución cuando se combina ezetimiba - simvastatina con otros inhibidores menos potentes de CYP3A4, como fluconazol, verapamilo, diltiazem. Debe evitarse el consumo concomitante de jugo de pomelo y ezetimiba - simvastatina.

Simvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación. Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad. El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de ezetimiba - simvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Debe evitarse el uso combinado de ezetimiba - simvastatina a dosis más elevadas de 10/20 mg al día con dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía.

Se han observado casos raros de miopatía/rabdomiólisis asociados a la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día), cualquiera de los cuales puede producir miopatía cuando se administra por separado.

En un ensayo clínico (mediana de seguimiento de 3,9 años) realizado a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de C- LDL con simvastatina 40 mg/día, con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un aumento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día). Por lo tanto, los médicos que estén valorando el tratamiento combinado con simvastatina y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día) o productos que contengan niacina deben sopesar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos y deben vigilar estrechamente a los pacientes en busca de cualquier signo o síntoma de dolor, hipersensibilidad o debilidad musculares, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.

Además, en este ensayo clínico, la incidencia de miopatía en pacientes chinos tratados con simvastatina 40 mg o ezetimiba - simvastatina 10/40 mg fue aproximadamente 0,24% en comparación con 1,24% para pacientes chinos que recibían simvastatina 40 mg o ezetimiba - simvastatina 10/40 mg administrada conjuntamente con ácido nicotínico - laropiprant 2000 mg/40 mg de liberación modificada. A pesar de que la única población asiática evaluada en este ensayo clínico fue la china, debido a que la incidencia de 8 de 36 miopatía es mayor en pacientes chinos que en pacientes no chinos, no está recomendada la administración conjunta de ezetimiba - simvastatina con dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) en pacientes asiáticos.

Acipimox estructuralmente está relacionado con niacina. Aunque no se ha estudiado acipimox, el riesgo de efectos tóxicos relacionados con el músculo puede ser similar a niacina.

Debe evitarse el uso combinado de ezetimiba - simvastatina a dosis más elevadas de 10/20 mg al día con amiodarona, amlodipino, verapamilo o

diltiazem. En pacientes con HoFH, debe evitarse el uso combinado de ezetimiba - simvastatina a dosis más elevadas de 10/40 mg al día con lomitapida.

Los pacientes que toman ezetimiba - simvastatina, especialmente dosis elevadas de ezetimiba - simvastatina, concomitantemente con otros medicamentos clasificados por tener un efecto inhibitorio moderado sobre CYP3A4, pueden tener un riesgo elevado de miopatía. Cuando se administra ezetimiba - simvastatina con un inhibidor moderado de CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 2-5 veces), puede ser necesario un ajuste de la dosis. En el caso de ciertos inhibidores moderados de CYP3A4, p. ej., diltiazem, se recomienda una dosis máxima de ezetimiba - simvastatina 10/20 mg.

Simvastatina es un sustrato de la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP), que es un transportador de eflujo. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de BCRP (p. ej., elbasvir y grazoprevir) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por tanto, se debe considerar un ajuste de dosis de simvastatina dependiendo de la dosis prescrita. No se ha estudiado la coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina; sin embargo, la dosis de ezetimiba - simvastatina no debe exceder los 10 mg/20 mg al día en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir.

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de ezetimiba - simvastatina administrado con fibratos. Hay un riesgo elevado de miopatía cuando simvastatina se usa concomitantemente con fibratos (especialmente gemfibrozilo). Por tanto, está contraindicado el uso concomitante de ezetimiba - simvastatina con gemfibrozilo y no se recomienda el uso concomitante con otros fibratos.

Daptomicina:

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis asociados a la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., simvastatina y ezetimiba - simvastatina) con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que cualquiera de los medicamentos puede causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administran solos. Se debe considerar suspender temporalmente el tratamiento con ezetimiba - simvastatina en pacientes que toman daptomicina a menos que los beneficios de la administración conjunta superen el riesgo. Consulte la información de prescripción de daptomicina

para obtener más información acerca de esta posible interacción con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., simvastatina y ezetimiba - simvastatina) y para obtener más información relacionada con la monitorización.

Miastenia grave y miastenia ocular:

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes. Ezetimiba - simvastatina debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

Disfunción hepática:

En ensayos controlados con pacientes que estaban recibiendo ezetimiba y simvastatina conjuntamente, se observaron elevaciones consecutivas de transaminasas ($> 3 \times \text{LSN}$).

En un estudio publicado, 18.144 pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA fueron aleatorizados para recibir ezetimiba - simvastatina 10/40 mg al día o simvastatina 40 mg al día. Con una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{LSN}$) fue del 2,5% para ezetimiba - simvastatina y del 2,3% para simvastatina.

En un ensayo clínico controlado en el que más de 9.000 pacientes con insuficiencia renal crónica fueron aleatorizados a recibir ezetimiba - simvastatina 10/20 mg al día o placebo (mediana de seguimiento de 4,9 años), la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{LSN}$) fue de 0,7 % para ezetimiba - simvastatina y de 0,6 % para placebo.

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con ezetimiba - simvastatina y posteriormente cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. Debe prestarse especial atención a los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas séricas, cuyas determinaciones deben repetirse rápidamente y realizarse posteriormente con mayor frecuencia. Debe suspenderse la administración del medicamento si los niveles de transaminasas se incrementan progresivamente, en especial si se elevan hasta $3 \times \text{LSN}$ y son persistentes. Tenga en cuenta que la ALT puede proceder del músculo, por tanto, el aumento de la ALT con CK puede indicar miopatía (ver más arriba Miopatía/rabdomiólisis).

Con rara frecuencia ha habido informes de insuficiencia hepática mortal y no mortal en pacientes en tratamiento con estatinas, incluyendo simvastatina. Si se produce daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con ezetimiba - simvastatina, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reiniciar el tratamiento con ezetimiba - simvastatina.

Ezetimiba - simvastatina debe utilizarse con precaución en los pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol.

Diabetes mellitus:

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia que requieran cuidados diabéticos. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por lo tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos aumentados, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las guías nacionales.

Fibratos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba administrada con fibratos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de simvastatina administrada con fibratos.

Anticoagulantes:

Si ezetimiba - simvastatina se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, la razón internacional normalizada (RIN) debe ser vigilada apropiadamente.

Enfermedad pulmonar intersticial:

Con algunas estatinas, incluyendo simvastatina, se han comunicado casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento de larga duración. Las características que aparecen pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud en general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial debe interrumpirse el tratamiento con ezetimiba/simvastatina.

PRECAUCIONES:

Insuficiencia hepática:

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, ezetimiba - simvastatina no está recomendado en estos pacientes.

Población pediátrica:

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de ezetimiba coadministrado con simvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota en varones adolescentes (en estadio II de Tanner o superior) y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia.

Por lo general no hubo efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en adolescentes de ambos sexos, ni ningún efecto sobre la duración del ciclo menstrual en adolescentes de sexo femenino. Sin embargo, no se han estudiado los efectos de ezetimiba sobre el crecimiento y la maduración sexual durante un periodo de tratamiento superior a 33 semanas.

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

No se ha estudiado ezetimiba en pacientes menores de 10 años de edad o en niñas antes de la menarquia.

No se ha estudiado la eficacia a largo plazo del tratamiento con ezetimiba en pacientes menores de 17 años para reducir la morbi-mortalidad en la edad adulta.

Embarazo:

La aterosclerosis es un proceso crónico y generalmente la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo podría tener un leve impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a hipercolesterolemia primaria.

Ezetimiba – simvastatina:

Ezetimiba - simvastatina está contraindicado durante el embarazo. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba - simvastatina durante el embarazo. Los estudios en animales a los que se les ha administrado el tratamiento combinado han demostrado toxicidad en la reproducción.

Simvastatina:

No se ha establecido la seguridad de simvastatina en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se ha informado raramente de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis prospectivo de aproximadamente 200 embarazos expuestos durante el primer trimestre a simvastatina o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento de 2,5 veces o más en las anomalías congénitas en la incidencia general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que toman simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado difiera de la observada en la población general, la administración de simvastatina a embarazadas puede reducir los niveles fetales de mevalonato, un precursor de la biosíntesis de colesterol. Por esta razón, ezetimiba - simvastatina no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, que quieran quedarse embarazadas o que sospechen que están embarazadas. El tratamiento con ezetimiba - simvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se haya comprobado que la mujer no está embarazada.

Ezetimiba:

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo.

Lactancia:

Ezetimiba - simvastatina está contraindicado durante la lactancia. Los estudios en ratas han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche materna. No se sabe si los componentes activos de ezetimiba - simvastatina se secretan en la leche materna.

Fertilidad:

Ezetimiba:

No hay datos disponibles de ensayos clínicos de los efectos de ezetimiba sobre la fertilidad humana. Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra.

Simvastatina:

No hay datos disponibles de ensayos clínicos de los efectos de simvastatina sobre la fertilidad humana. Simvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra.

Interacciones:

Múltiples mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG Co-A reductasa. Los medicamentos o productos a base de plantas que inhiben ciertas enzimas (p. ej., CYP3A4) y/o vías mediadas por transportadores (p. ej., OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y simvastatina ácida y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

Consulte la información de prescripción de todos los medicamentos utilizados concomitantemente para obtener más información acerca de sus posibles interacciones con simvastatina y/o las posibles alteraciones enzimáticas o de transportadores y los posibles ajustes de dosis y pautas posológicas.

- Interacciones farmacodinámicas:

Interacciones con medicamentos hipolipemiantes que pueden producir miopatía cuando se administran solos:

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante de simvastatina con fibratos. Además, hay una interacción farmacocinética de simvastatina con gemfibrozil que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina. Se han asociado casos raros de miopatía/rabdomiólisis a simvastatina coadministrada con dosis de niacina modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día).

Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, provocando coledlitiasis. No se recomienda la coadministración de ezetimiba - simvastatina con fibratos.

- Interacciones farmacocinéticas:

En la siguiente tabla se resumen las recomendaciones de prescripción de los fármacos que interactúan

Interacciones farmacológicas asociadas con el aumento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis	
Fármacos que interactúan	Recomendaciones de prescripción
<i>Inhibidores potentes de CYP3A4</i> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodona Cobicistat Ciclosporina Danazol Gemfibrozil	Contraindicados con ezetimiba - simvastatina
Otros fibratos Ácido fusídico	No recomendados con ezetimiba - simvastatina
Niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día)	No recomendados con ezetimiba - simvastatina para pacientes asiáticos
Amiodarona Amlodipina Verapamilo Diltiazem Niacina (≥ 1 g/día) Elbasvir Grazoprevir	No exceder de 10/20 mg de ezetimiba - simvastatina al día
Lomitapida	Para pacientes con HoFH, no exceder de 10/40 mg de ezetimiba - simvastatina al día
Daptomicina	Se debe considerar suspender temporalmente el tratamiento con ezetimiba - simvastatina en pacientes que toman daptomicina a menos que los beneficios de la administración conjunta superen el riesgo
Ticagrelor	No se recomiendan dosis diarias de ezetimiba - simvastatina mayores de 10/40 mg
Jugo de pomelo	Evitar el jugo de pomelo cuando se toma ezetimiba - simvastatina

- Efectos de otros medicamentos sobre ezetimiba - simvastatina

Ezetimiba – simvastatina:

Niacina:

La administración concomitante de ezetimiba - simvastatina provoca un pequeño incremento en la media de las AUCs de niacina (22%) y ácido nicotínico (19%) administrados como comprimidos de liberación prolongada de 1.000 mg durante 2 días y 2.000 mg durante 5 días después de un desayuno bajo en grasas. En el mismo estudio, la administración concomitante de niacina incrementó ligeramente la media de las AUCs de ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) y simvastatina ácida (35%). No se han realizado estudios de interacción de fármacos con dosis más altas de simvastatina.

Ezetimiba:

Antiácidos:

La administración concomitante de antiácidos disminuye la tasa de absorción de ezetimiba pero no tiene efecto sobre su biodisponibilidad. Esta disminución en la tasa de absorción no se considera clínicamente significativa.

Colestiramina:

La administración concomitante de colestiramina disminuye el área bajo la curva (AUC) media de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónico) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de C-LDL que se consigue al añadir ezetimiba - simvastatina al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción.

Ciclosporina:

En un estudio realizado en pacientes a los que se había realizado un trasplante renal, que tenían un aclaramiento de creatinina de > 50 ml/min y que tomaban una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba aumentó 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC medio de ezetimiba total en comparación con una población control sana, que estaba recibiendo sólo ezetimiba, de otro estudio. En un paciente trasplantado renal con insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, se demostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total comparada con controles concurrentes que estaban recibiendo ezetimiba sola. En un estudio cruzado de dos periodos, en doce individuos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7 provocó un aumento medio del

15% en el AUC de ciclosporina (intervalo, descenso del 10% hasta un aumento del 51%) comparado con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de ezetimiba coadministrada en la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Está contraindicada la administración concomitante de ezetimiba - simvastatina con ciclosporina.

Fibratos:

La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozil aumenta las concentraciones de ezetimiba total aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente. Aunque estos incrementos no se consideran clínicamente significativos, está contraindicada la coadministración de ezetimiba - simvastatina con gemfibrozil y no se recomienda el uso con otros fibratos.

Simvastatina:

Inhibidores CYP3A4:

Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis al aumentar la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con simvastatina. Tales inhibidores incluyen a: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat. La administración concomitante de itraconazol aumenta más de 10 veces la exposición a simvastatina ácida (el metabolito activo beta-hidroxiácido). Telitromicina aumenta 11 veces la exposición a simvastatina ácida. Está contraindicada la combinación de ezetimiba - simvastatina con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat, así como con gemfibrozil, ciclosporina y danazol. Si el tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, la administración de ezetimiba - simvastatina debe suspenderse mientras dure el tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa). Se debe tener precaución cuando se combina ezetimiba - simvastatina con inhibidores menos potentes de CYP3A4 como fluconazol, verapamilo o diltiazem.

Ticagrelor:

La coadministración de ticagrelor con simvastatina aumentó un 81% la $C_{m\acute{a}x}$ y un 56% el AUC de simvastatina y aumentó un 64% la $C_{m\acute{a}x}$ y un 52% el

AUC de simvastatina ácida, con algunos aumentos individuales iguales a 2-3 veces. La coadministración de ticagrelor con dosis de simvastatina mayores de 40 mg al día puede producir las reacciones adversas de simvastatina y se debe sopesar frente a los posibles beneficios. No hubo efectos de simvastatina sobre las concentraciones plasmáticas de ticagrelor. No se recomienda el uso concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina mayores de 10/40 mg.

Fluconazol:

Se han notificado raros casos de rabdomiólisis asociada a la administración concomitante de simvastatina y fluconazol.

Ciclosporina:

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina con ezetimiba - simvastatina; por tanto, está contraindicado el uso con ciclosporina. Aunque no se conoce completamente el mecanismo, se ha demostrado que la ciclosporina aumenta el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El aumento del AUC de simvastatina ácida se debe probablemente, en parte, a la inhibición de la CYP3A4 y/o de la OATP1B1.

Danazol:

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol con ezetimiba - simvastatina; por tanto, está contraindicado el uso con danazol.

Amiodarona:

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta cuando se administran concomitantemente amiodarona con simvastatina. En un estudio clínico, la miopatía se notificó en el 6 % de los pacientes que recibían simvastatina 80 mg y amiodarona. Por tanto, la dosis de ezetimiba - simvastatina no debería exceder la dosis diaria de 10/20 mg en pacientes que reciben de forma concomitante amiodarona.

Ácido fusídico:

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. La coadministración de esta combinación puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de ezetimiba - simvastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico.

Agentes bloqueantes de los canales de calcio:

Verapamilo: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de verapamilo y simvastatina 40 mg o 80 mg. La administración concomitante de simvastatina con verapamilo resulta en un aumento de 2,3 veces en la exposición a simvastatina ácida, probablemente debido, en parte, a la inhibición de CYP3A4. Por lo tanto, la dosis de ezetimiba - simvastatina no debe superar los 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo.

Diltiazem: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de diltiazem con simvastatina 80 mg. La administración concomitante de diltiazem con simvastatina causa un aumento de 2,7 veces en la exposición a simvastatina ácida, probablemente debido a la inhibición de CYP3A4. Por tanto, la dosis de ezetimiba - simvastatina no debe superar los 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con diltiazem.

Amlodipino: Pacientes en tratamiento con amlodipina y simvastatina tienen un mayor riesgo de miopatía. La administración concomitante de amlodipina causa un aumento de 1,6 veces en la exposición a simvastatina ácida. Por tanto, la dosis de ezetimiba - simvastatina no debe superar los 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipina.

Lomitapida:

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis puede incrementar con la administración concomitante de lomitapida con simvastatina. Por tanto, en pacientes con HoFH, la dosis de ezetimiba - simvastatina no debe superar los 10/40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con lomitapida.

Inhibidores moderados de CYP3A4:

Los pacientes que toman ezetimiba - simvastatina, especialmente dosis elevadas de ezetimiba - simvastatina, concomitantemente con otros medicamentos clasificados por tener un efecto inhibitorio moderado sobre CYP3A4, pueden tener un riesgo elevado de miopatía.

Inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1:

Simvastatina ácida es un sustrato de la proteína transportadora OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos inhibidores de la proteína

transportadora OATP1B1 puede conducir a un incremento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía.

Inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP):

Simvastatina es un sustrato de BCRP, que es un transportador de eflujo. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de BCRP, incluyendo medicamentos que contienen elbasvir y grazoprevir, puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía.

Jugo de pomelo:

El jugo de pomelo inhibe el citocromo P450 3A4. El consumo concomitante de grandes cantidades de jugo de pomelo (más de un litro al día) y simvastatina causa un aumento de 7 veces en la exposición a simvastatina ácida. El consumo de 240 ml de jugo de pomelo por la mañana y simvastatina por la noche también causa un aumento de 1,9 veces. Por tanto, debe evitarse el consumo de jugo de pomelo durante el tratamiento con ezetimiba - simvastatina.

Colchicina:

En pacientes con insuficiencia renal, ha habido informes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina. Si toman esta combinación, se recomienda una estrecha vigilancia clínica de estos pacientes.

Rifampicina:

Dado que rifampicina es un inductor potente de CYP3A4, los pacientes sometidos a tratamiento de larga duración con rifampicina (p. ej. tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de simvastatina. El área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de simvastatina ácida disminuye en un 93% con la administración concomitante de rifampicina.

Niacina:

Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con la administración conjunta de simvastatina con dosis de niacina modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día).

Daptomicina:

El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis se puede incrementar por la administración conjunta de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., simvastatina y ezetimiba - simvastatina) y daptomicina.

- Efectos de ezetimiba - simvastatina sobre la farmacocinética de otros medicamentos:

Ezetimiba:

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

Anticoagulantes:

En un estudio en doce adultos varones sanos, la administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, ha habido informes de aumentos de la Razón Internacional Normalizada (RIN) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si ezetimiba - simvastatina se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el RIN debe ser vigilado adecuadamente.

Simvastatina:

Simvastatina no tiene un efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 3A4. Por lo tanto, no se espera que afecte a las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas vía citocromo P450 3A4.

Anticoagulantes orales:

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes con hipercolesterolemia, se vio que la administración de simvastatina a dosis de 20-40 mg/día potencia modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, comunicado como la razón internacional normalizada (RIN), aumentó desde un valor basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios con voluntarios sanos y con pacientes. Se han comunicado muy pocos casos de aumento del RIN. En pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe determinarse antes de iniciar el tratamiento con ezetimiba - simvastatina y con la suficiente frecuencia al principio del tratamiento para asegurar que no se producen alteraciones significativas del tiempo de protrombina. Una vez documentado que el tiempo de protrombina se mantiene estable, éste se debe monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de ezetimiba - simvastatina se

cambiase o se suspendiera, se debe seguir el mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Población pediátrica:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que se han comunicado mareos.

Excipientes:

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa-o galactosa no deben tomar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS:

Se ha evaluado la seguridad de ezetimiba - simvastatina (o la coadministración de ezetimiba y simvastatina equivalente) en aproximadamente 12.000 pacientes participantes en ensayos clínicos.

Se observaron las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos de ezetimiba - simvastatina en pacientes tratados con ezetimiba - simvastatina y con una incidencia mayor que con placebo, en pacientes tratados con ezetimiba - simvastatina y con una incidencia mayor que con estatinas administradas solas en estudios clínicos de ezetimiba o simvastatina, y/o comunicados en la experiencia después de la comercialización con la combinación en dosis fijas de ezetimiba - simvastatina, ezetimiba sola o simvastatina sola. Estas reacciones se presentan en siguiente Tabla mediante el Sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

Las frecuencias de acontecimientos adversos se ordenan según lo siguiente: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) incluyendo casos aislados y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
---------------------------	------------	---------------------

y sistemas		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Trombocitopenia; anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Anafilaxia
	No conocida	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Trastornos del sueño, insomnio
	No conocida	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Mareos; cefalea, parestesias
	No conocida	Neuropatía periférica; deterioro de la memoria; miastenia grave
Trastornos oculares	Raras	Visión borrosa; alteración visual
	No conocida	Miastenia ocular
Trastornos vasculares	No conocida	Sofocos; hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Tos; disnea; enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Dolor abdominal; molestias abdominales; dolor abdominal superior; dispepsia; flatulencia; náuseas; vómitos, distensión abdominal, diarrea, sequedad bucal, enfermedad por reflujo gastroesofágico
	No conocida	Estreñimiento; pancreatitis; gastritis
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Hepatitis/ictericia; insuficiencia hepática mortal y no mortal; colelitiasis; colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Prurito; erupción, urticaria
	Muy raras	Erupciones liquenoides medicamentosas
	No conocida	alopecia; eritema multiforme; angioedema.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Mialgia
	Poco frecuentes	Artralgia; espasmos musculares; debilidad muscular; molestias/dolor musculoesqueléticos; dolor del cuello; dolor en las extremidades, lumbalgia
	No conocida	Calambres musculares; miopatía* (incluyendo miositis); rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda; tendinopatía, algunas veces complicada con rotura; miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM)**
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy raras	Ginecomastia
	No conocida	Disfunción eréctil

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Astenia; dolor torácico; fatiga; malestar; edema periférico
	No conocida	Dolor
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Elevación de ALT y/o AST; aumento de la CK en sangre
	Poco frecuentes	Aumento de la bilirrubina sanguínea; aumento del ácido úrico sanguíneo; aumento de la gamma-glutamilttransferasa; aumento de RIN; presencia de proteínas en orina; disminución de peso
	No conocida	Fosfatasa alcalina elevada; prueba de función hepática anormal
<p>* En un ensayo clínico, la aparición de miopatía fue más común en pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día en comparación con los pacientes tratados con 20 mg/día (1,0% frente al 0,02%, respectivamente)</p> <p>** Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM), una miopatía autoinmune, durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por: debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina; biopsia muscular que muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejoría con medicamentos inmunosupresores.</p>		

Población pediátrica:

En un ensayo que incluyó pacientes adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota, se observaron elevaciones de ALT y/o AST ($> 3 \times$ LSN, consecutivas) en el 3% (4 pacientes) de los pacientes en tratamiento con ezetimiba - simvastatina en comparación con el 2% (2 pacientes) en el grupo de simvastatina en monoterapia; estos datos fueron, respectivamente, del 2% (2 pacientes) y del 0% para la elevación de CPK ($> 10 \times$ LSN). No se comunicaron casos de miopatía.

Este estudio no era adecuado para comparar reacciones adversas farmacológicas raras.

Pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA:

En un estudio publicado, realizado en 18.144 pacientes tratados con ezetimiba - simvastatina 10/40 mg (al 6% se les incrementó la dosis a ezetimiba - simvastatina 10/80 mg) o con simvastatina 40 mg (al 27% se les incrementó la dosis a simvastatina 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante una mediana de seguimiento de 6,0 años. La tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue del 10,6% en los pacientes tratados con ezetimiba - simvastatina y del 10,1% en los pacientes tratados

con simvastatina. La incidencia de miopatía fue del 0,2% con ezetimiba - simvastatina y del 0,1% con simvastatina. La miopatía se definió como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CK ≥ 10 x LSN o dos valores consecutivos de CK ≥ 5 y < 10 x LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1% con ezetimiba - simvastatina y del 0,2% con simvastatina, definiéndose rabdomiólisis como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CK ≥ 10 x LSN con lesión renal probada, dos valores consecutivos de CK ≥ 5 x LSN y < 10 x LSN con lesión renal probada o una CK ≥ 10.000 UI/l sin que se encuentre lesión renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x LSN) fue del 2,5% con ezetimiba - simvastatina y del 2,3% con simvastatina. Se comunicaron efectos adversos relacionados con la vesícula biliar en el 3,1% de los pacientes tratados con ezetimiba - simvastatina y en el 3,5% de los que recibieron simvastatina. La incidencia de hospitalizaciones por colecistectomía fue del 1,5% en ambos grupos de tratamiento. Durante el estudio se diagnosticaron casos de cáncer (definidos como nuevos casos de cáncer) en el 9,4% frente al 9,5%, respectivamente.

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

En un estudio publicado sobre los efectos cardiacos y protección renal, que incluyó a más de 9.000 pacientes tratados con ezetimiba - simvastatina 10/20 mg al día o placebo, los perfiles de seguridad fueron comparables durante una mediana de seguimiento de 4,9 años. En este ensayo, sólo se registraron acontecimientos adversos graves e interrupciones del tratamiento debidos a cualquier acontecimiento adverso. Los índices de interrupciones del tratamiento debidas a acontecimientos adversos fueron comparables (10,4% en pacientes tratados con ezetimiba - simvastatina, 9,8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue del 0,2% en pacientes tratados con ezetimiba - simvastatina y del 0,1% en pacientes tratados con placebo. Las elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3 x LSN) se produjeron en el 0,7% de los pacientes tratados con ezetimiba - simvastatina en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con placebo. En este ensayo, no hubo aumentos clínicamente significativos en la incidencia de acontecimientos adversos pre-especificados, incluyendo cáncer (9,4 % para ezetimiba - simvastatina, 9,5 % para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de cálculos biliares o pancreatitis.

Valores de laboratorio:

En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes en las transaminasas séricas (ALT y/o AST > 3 x LSN, consecutivas) fue del 1,7% para los pacientes tratados con ezetimiba - simvastatina. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y volvieron a los valores basales después de

discontinuar el tratamiento o con un tratamiento continuo.

Se observaron elevaciones clínicamente importantes de CK (> 10 x LSN) en un 0,2% de los pacientes tratados con ezetimiba - simvastatina.

Experiencia posterior a la comercialización:

Raramente se ha notificado un síndrome de hipersensibilidad aparente que ha incluido algunas de las siguientes manifestaciones: angioedema, pseudolupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

Se han comunicado aumentos en la HbA1c y en los niveles de glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluyendo simvastatina.

Tras la comercialización, con rara frecuencia ha habido informes de daño cognitivo (p. ej. pérdida de memoria, tendencia al olvido, amnesia, alteración de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas, incluyendo simvastatina. Por lo general, los informes no son graves y son reversibles después de la interrupción de la estatina, con tiempos variables hasta la aparición del síntoma (desde 1 día hasta años) y la resolución del síntoma (mediana de 3 semanas).

Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes acontecimientos adversos adicionales:

- Alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas
- Disfunción sexual
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, el IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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 Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_ad

[versos_nuevo/index.html](#)

SOBREDOSIFICACIÓN:

Ezetimiba – simvastatina:

En caso de producirse sobredosis, deben emplearse medidas sintomáticas y de soporte. La coadministración de ezetimiba (1000 mg/kg) y simvastatina (1000 mg/kg) fue bien tolerada en estudios de toxicidad oral aguda en ratones y ratas. En estos animales no se observaron signos clínicos de toxicidad. La DL50 oral estimada para ambas especies fue de ezetimiba >1000 mg/kg/simvastatina \geq 1000 mg/kg.

Ezetimiba:

En ensayos clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimiba a 15 sujetos sanos durante un periodo de hasta 14 días o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un periodo de hasta 56 días fue por lo general bien tolerada. Se han comunicado algunos casos de sobredosis; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las reacciones adversas comunicadas no han sido graves. En animales, no se observó toxicidad después de la administración de dosis orales únicas de 5000 mg/kg de ezetimiba en ratas y ratones y 3000 mg/kg en perros.

Simvastatina:

Se han notificado algunos casos de sobredosis; la dosis máxima tomada fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE 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

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

SIMVAS + EZE_PROSP_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

Página 50 de 51

CONSERVACIÓN:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 52.379

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (MONTE VERDE S.A.).

Fecha de última revisión: ___/___/___



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370

SIMVAS + EZE_PROSP_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

Página 51 de 51



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. REDUSTEROL DUO EX-2023-100671209- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.28 20:11:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.28 20:11:15 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

REDUSTEROL® DÚO
EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 10 mg
EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 20 mg
EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 40 mg
Comprimidos - Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es REDUSTEROL DÚO y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar REDUSTEROL DÚO
- 3- ¿Cómo tomar REDUSTEROL DÚO?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1- ¿QUÉ ES REDUSTEROL DÚO Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

REDUSTEROL DÚO contiene los principios activos ezetimiba y simvastatina.

REDUSTEROL DÚO es un medicamento que se utiliza para reducir las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos que circulan en la sangre. Además, REDUSTEROL DÚO eleva las concentraciones del colesterol HDL.

REDUSTEROL DÚO actúa reduciendo el colesterol de dos maneras. El principio activo ezetimiba reduce el colesterol que se absorbe en el tubo

SIMVAS + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

digestivo. El principio activo simvastatina, que pertenece al grupo de las “estatinas”, inhibe la producción del colesterol fabricado por el propio organismo.

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

REDUSTEROL DÚO se usa, junto con una dieta reductora del colesterol, si tiene:

- Niveles elevados en sangre de colesterol (hipercolesterolemia primaria [familiar heterocigota y no familiar]) o niveles elevados en sangre de sustancias grasas (hiperlipidemia mixta):
 - Que no están bien controlados con una estatina sola,
 - Para los que se ha utilizado una estatina y ezetimiba en comprimidos separados.
- Una enfermedad hereditaria (hipercolesterolemia familiar homocigota), la cual aumenta el nivel de colesterol en la sangre. También puede recibir otros tratamientos.
- Enfermedad cardíaca, REDUSTEROL DÚO reduce el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cirugía para aumentar el flujo sanguíneo del corazón u hospitalización por dolor en el pecho.

REDUSTEROL DÚO no le ayuda a reducir peso.

2- ANTES DE TOMAR REDUSTEROL DÚO:

No tome REDUSTEROL DÚO:

- Si es alérgico (hipersensible) a ezetimiba, simvastatina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si actualmente tiene problemas en el hígado.
- Si está embarazada o en periodo de lactancia.
- Si está tomando medicamentos con uno o más de uno de los siguientes principios activos:
 - Itraconazol, ketoconazol, posaconazol o voriconazol (utilizados

SIMVAS + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

- para tratar infecciones por hongos)
 - Eritromicina, claritromicina o telitromicina (utilizados para tratar infecciones)
 - Inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir
 - Boceprevir o telaprevir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C),
 - Nefazodona (utilizado para tratar la depresión),
 - Cobicistat, o gemfibrozilo (utilizado para reducir el colesterol),
 - Ciclosporina (utilizado en pacientes con trasplante de órganos),
 - Danazol (una hormona sintética utilizada para tratar la endometriosis).
- Si está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento que contenga ácido fusídico, (utilizado para el tratamiento de la infección bacteriana) por vía oral o por inyección. La combinación de ácido fusídico y REDUSTEROL DÚO puede producir problemas musculares graves (rabdomiólisis).

No tome más de 10/40 mg de REDUSTEROL DÚO si está tomando lomitapida (utilizada para tratar enfermedades genéticas de colesterol graves y raras).

Consulte a su médico si no está seguro si su medicamento está mencionado anteriormente.

Tenga especial cuidado:

Antes de tomar REDUSTEROL DÚO debe informar a su médico:

- De todos sus problemas médicos, incluidas las alergias.
- Si consume cantidades importantes de alcohol o si ha tenido alguna vez una enfermedad hepática. REDUSTEROL DÚO puede no ser adecuado para usted.
- Si tiene prevista una operación. Puede ser necesario que deje de tomar los comprimidos de REDUSTEROL DÚO durante un breve periodo de tiempo.
- Si usted es asiático, ya que puede necesitar una dosis diferente.
- Si tiene o ha tenido miastenia (una enfermedad que cursa con debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar) o miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares), ya que las estatinas a veces pueden

SIMVAS + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

agravar la enfermedad o provocar la aparición de miastenia.

Su médico le hará un análisis de sangre antes de que empiece a tomar REDUSTEROL DÚO y también si tiene algún síntoma de problemas en el hígado mientras toma REDUSTEROL DÚO. Esto es para comprobar lo bien que funciona su hígado.

Su médico también puede querer hacerle análisis de sangre para comprobar lo bien que funciona su hígado después de que empiece el tratamiento con REDUSTEROL DÚO.

Mientras usted esté tomando este medicamento su médico controlará si usted tiene diabetes o riesgo de desarrollar diabetes. Este riesgo de diabetes aumenta si usted tiene altos niveles de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta.

Hable con su médico si tiene una enfermedad pulmonar grave.

Debe evitarse el uso combinado de REDUSTEROL DÚO y fibratos (ciertos medicamentos para reducir el colesterol), ya que no se ha estudiado el uso combinado de REDUSTEROL DÚO y fibratos.

Consulte a su médico de forma inmediata si presenta dolor, sensibilidad a la presión o debilidad de los músculos inexplicables. Esto se debe a que, en raras ocasiones, los problemas musculares pueden ser graves, incluyendo fallo muscular lo que produce daño renal; y muy raramente se han producido muertes.

El riesgo de fallo muscular es mayor con dosis elevadas de REDUSTEROL DÚO, especialmente la dosis de 10/80 mg. El riesgo de fallo muscular también es mayor en determinados pacientes. Informe a su médico en las siguientes situaciones:

- Si tiene problemas de riñón.
- Si tiene problemas de tiroides.
- Si es mayor de 65 años.
- Si es mujer.
- Alguna vez ha tenido problemas musculares durante el tratamiento con medicamentos que reducen el colesterol llamados “estatinas” (como simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina) o fibratos (como gemfibrozilo o bezafibrato).

SIMVAS + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

- Usted o familiares cercanos tienen un problema muscular hereditario.

Informe también a su médico o farmacéutico si presenta debilidad muscular constante. Podrían ser necesarias pruebas y medicamentos adicionales para diagnosticar y tratar este problema.

Tenga en cuenta que:

No se recomienda REDUSTEROL DÚO en niños menores de 10 años.

Comuníquese a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento con alguno de los siguientes principios activos. Tomar REDUSTEROL DÚO con alguno de los siguientes medicamentos puede aumentar el riesgo de problemas musculares (algunos de éstos ya están incluidos en “No tome REDUSTEROL DÚO si”).

- **Si tiene que tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana, temporalmente, tendrá que dejar de usar este medicamento. Su médico le indicará cuándo podrá reiniciar el tratamiento con REDUSTEROL DÚO. El uso de REDUSTEROL DÚO con ácido fusídico raramente puede producir debilidad muscular, sensibilidad o dolor (rabdomiólisis). Para mayor información sobre rabdomiólisis ver “posibles efectos adversos”.**
- Ciclosporina (utilizado a menudo en pacientes trasplantados).
- Danazol (una hormona sintética utilizada para tratar la endometriosis).
- Medicamentos con un principio activo como itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazol o voriconazol (utilizados para tratar infecciones por hongos).
- Fibratos con un principio activo como gemfibrozilo y bezafibrato (utilizados para reducir el colesterol).
- Eritromicina, claritromicina o telitromicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas).
- Inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (utilizados para tratar el SIDA).
- Antivirales para la hepatitis C como boceprevir, telaprevir, elbasvir o grazoprevir.
- Nefazodona (utilizado para tratar la depresión).
- Medicamentos con el principio activo cobicistat.
- Amiodarona (utilizado para tratar el ritmo cardíaco irregular).
- Verapamilo, diltiazem o amlodipino (utilizados para tratar la presión

SIMVAS + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

arterial alta, el dolor torácico asociado a cardiopatías o a otras enfermedades del corazón).

- Lomitapida (utilizado para tratar enfermedades genéticas de colesterol graves y raras).
- Daptomicina (un medicamento utilizado para tratar infecciones). Es posible que los efectos adversos que afectan a los músculos puedan ser mayores cuando este medicamento se toma durante el tratamiento con simvastatina (por ejemplo REDUSTEROL DÚO). Su médico puede decidir que deje de tomar REDUSTEROL DÚO por un tiempo.
- Grandes dosis (1 gramo o más al día) de niacina o ácido nicotínico (utilizado también para reducir el colesterol).
- Colchicina (utilizado para tratar la gota).

Así como con los medicamentos indicados anteriormente, comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. En especial, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes:

- Anticoagulantes como warfarina, fluindiona, fenprocumón o acenocumarol.
- Colestiramina (utilizado también para reducir el colesterol), porque afecta a la forma en la que REDUSTEROL DÚO funciona,
- Fenofibrato (utilizado también para reducir el colesterol),
- Rifampicina (utilizado para tratar la tuberculosis)
- Ticagrelor (medicamento antiagregante plaquetario).

También debe informar a cualquier médico que le recete un nuevo medicamento que usted está tomando REDUSTEROL DÚO.

El jugo de pomelo contiene uno o más componentes que alteran el metabolismo de algunos medicamentos, incluyendo REDUSTEROL DÚO. Debe evitarse el consumo de jugo de pomelo, ya que puede aumentar el riesgo de problemas musculares.

No tome REDUSTEROL DÚO si está embarazada, si está tratando de quedar embarazada o si piensa que pueda estar embarazada. Si quedara embarazada mientras está tomando REDUSTEROL DÚO, deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico.

No tome REDUSTEROL DÚO si está en periodo de lactancia porque se

SIMVAS + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

desconoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento en caso de embarazo o lactancia.

No se espera que REDUSTEROL DÚO interfiera con su capacidad para conducir o usar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que algunas personas sufren mareos después de tomar REDUSTEROL DÚO.

REDUSTEROL DÚO contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

REDUSTEROL DÚO contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3- ¿CÓMO TOMAR REDUSTEROL DÚO?

Su médico determinará la dosis por comprimido apropiada para usted, dependiendo de su tratamiento actual y de la situación de su riesgo personal.

Los comprimidos no se deben dividir. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

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

Adultos: la dosis es 1 comprimido de REDUSTEROL DÚO una vez al día por vía oral.

Uso en adolescentes (10 a 17 años de edad): la dosis es 1 comprimido de REDUSTEROL DÚO una vez al día por vía oral (no debe excederse una dosis máxima de 10 mg/40 mg una vez al día).

Tome REDUSTEROL DÚO por la noche. Puede tomarlo con o sin alimentos.

Si su médico le ha recetado REDUSTEROL DÚO junto con otro medicamento para reducir el colesterol que contiene el principio activo colestiramina o

SIMVAS + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

cualquier otro secuestrante de ácidos biliares, debe tomar REDUSTEROL DÚO por lo menos 2 horas antes o 4 horas después de tomar el secuestrante de ácidos biliares.

Si olvidó tomar REDUSTEROL DÚO:

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, tome su cantidad normal de REDUSTEROL DÚO a la hora de siempre.

Si interrumpe el tratamiento con REDUSTEROL DÚO:

Hable con su médico o farmacéutico porque su colesterol puede aumentar de nuevo.

Si tomó más REDUSTEROL DÚO del que debe:

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

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

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

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se notificaron los siguientes efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta

SIMVAS + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

1 de cada 10 personas):

- Dolor muscular.
- Elevaciones en análisis de sangre en laboratorio de la función hepática (transaminasas) y/o muscular (CK).

Se han notificado los siguientes efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Elevación de la función hepática en los análisis de sangre; elevaciones del ácido úrico en la sangre; elevaciones en el tiempo que tarda la sangre en coagular; proteínas en orina; disminución de peso
- Mareos; dolor de cabeza; sensación de hormigueo.
- Dolor abdominal; indigestión; flatulencia; náuseas; vómitos; hinchazón abdominal; diarrea; sequedad de boca; ardor de estómago.
- Erupción; picazón; urticaria.
- Dolor articular; dolor, hipersensibilidad, debilidad o espasmos musculares; dolor de cuello; dolor en los brazos y las piernas; dolor de espalda.
- Cansancio o debilidad inusuales; sentirse cansado; dolor torácico; hinchazón, especialmente de las manos y los pies.
- Trastorno del sueño; problemas para dormir.

Se han notificado los siguientes efectos adversos con frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Miastenia grave (una enfermedad que provoca debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar).
- Miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares).

Consulte a su médico si presenta debilidad en los brazos o las piernas que empeora después de periodos de actividad, visión doble o caída de los párpados, dificultad para tragar o dificultad para respirar.

Adicionalmente se han notificado los siguientes efectos adversos en personas que toman REDUSTEROL DÚO o medicamentos que contienen los principios activos ezetimiba o simvastatina:

- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), reducción del recuento de células sanguíneas, que puede causar hematoma/hemorragia (trombocitopenia).

SIMVAS + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

- Adormecimiento o debilidad de los brazos y las piernas; mala memoria, pérdida de memoria, confusión.
- Problemas respiratorios incluyendo tos persistente y/o dificultad para respirar o fiebre.
- Estreñimiento.
- Inflamación del páncreas, a menudo con dolor abdominal intenso.
- Inflamación del hígado con los siguientes síntomas: coloración amarillenta de la piel y los ojos, picazón, orina de color oscuro o heces de color pálido, sentirse cansado o débil, pérdida de apetito; insuficiencia hepática; cálculos en la vesícula biliar o inflamación de la vesícula biliar (que puede causar dolor abdominal, náuseas, vómitos).
- Pérdida de pelo; erupción enrojecida y abultada, algunas veces con lesiones en forma de diana (eritema multiforme).
- Visión borrosa y deterioro de la visión (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).
- Erupción que puede producirse en la piel o úlceras en la boca (erupciones liquenoides medicamentosas) (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).
- Reacciones de hipersensibilidad que pueden incluir lo siguiente: reacciones alérgicas incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que puede causar dificultad al respirar o tragar y que requiere tratamiento inmediato (angioedema), dolor o inflamación de las articulaciones, inflamación de los vasos sanguíneos, hematomas atípicos, erupciones cutáneas e hinchazón, urticaria, sensibilidad de la piel a la luz del sol, fiebre, sofocos, dificultad en la respiración y malestar general, cuadro de afección por pseudolupus (incluyendo erupción cutánea, trastornos en las articulaciones y efectos en los glóbulos blancos). Puede producirse una reacción alérgica grave muy rara (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) que causa dificultad al respirar o mareos y que requiere tratamiento inmediato (anafilaxia).
- Dolor muscular, sensibilidad a la presión, debilidad o calambres musculares; fallo muscular; rotura muscular (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas); problemas en los tendones, algunas veces complicados con la rotura del tendón.
- Ginecomastia (aumento de tamaño de la mama en hombres) (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).
- Disminución del apetito.
- Sofocos; presión arterial elevada.
- Dolor.

SIMVAS + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

- Disfunción eréctil.
- Depresión.
- Alteraciones en algunos análisis de sangre de la función hepática.

Con algunas estatinas se han notificado los siguientes acontecimientos adversos adicionales:

- Trastornos del sueño, incluyendo pesadillas.
- Disfunción sexual.
- Diabetes. Es más probable si usted tiene altos niveles de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta. Su médico le controlará mientras esté tomando este medicamento.
- Dolor, sensibilidad o debilidad muscular constante, que puede que no desaparezca tras suspender el tratamiento con REDUSTEROL DÚO (frecuencia no conocida).

Consulte a su médico inmediatamente si presenta dolor, sensibilidad a la presión o debilidad de los músculos inexplicables. Esto se debe a que, en raras ocasiones, los problemas musculares pueden ser graves, incluyendo fallo muscular lo que produce daño renal; y muy raramente se han producido muertes.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

SIMVAS + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

Fórmula:

Cada comprimido de Ezetimibe 10 mg – Simvastatina 10 mg, contiene:

Ezetimibe	10,00 mg
Simvastatina	10,00 mg
Lactosa de compresión directa	
Povidona K30	
Ácido cítrico anhidro	
Butilhidroxianisol	
Crospovidona	
Lauril sulfato de sodio	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	

Cada comprimido de Ezetimibe 10 mg – Simvastatina 20 mg, contiene:

Ezetimibe	10,00 mg
Simvastatina	20,00 mg
Lactosa de compresión directa	
Povidona K30	
Ácido cítrico anhidro	
Butilhidroxianisol	
Crospovidona	
Lauril sulfato de sodio	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	

Cada comprimido de Ezetimibe 10 mg – Simvastatina 40 mg, contiene:

Ezetimibe	10,00 mg
Simvastatina	40,00 mg
Lactosa de compresión directa	
Povidona K30	
Ácido cítrico anhidro	
Butilhidroxianisol	
Crospovidona	
Lauril sulfato de sodio	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearato de magnesio	

SIMVAS + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG

Presentaciones:

Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 52.379

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (MONTE VERDE S.A.).

Fecha de última revisión: ___ / ___ / ___

SIMVAS + EZE_PACTE_DB_V01_AEMPS_JUL 2023_ARG



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. REDUSTEROL DUO EX-2023-100671209- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.28 20:11:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.28 20:11:23 -03:00