



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° **2970**

BUENOS AIRES, 03 JUN 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013174-08-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/91, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N°

2970

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

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

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

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

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

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



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° 2970

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SINTEROL PLUS y nombre/s genérico/s EZETIMIBE+ SIMVASTATINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por KLONAL SRL, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° **2970**

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

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

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

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

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-013174-08-7

DISPOSICIÓN N°: **2970**

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



MAYO"

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2970**

Nombre comercial: SINTEROL PLUS

Nombre/s genérico/s: EZETIMIBE+ SIMVASTATINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: KLONAL SRL: Lamadrid 802 Quilmes -Pcia. de Buenos Aires-.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: SINTEROL PLUS

Clasificación ATC: C10AX C10A.

Indicación/es autorizada/s : Hipercolesterolemia Primaria: esta indicado asociado a la dieta para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

total colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (APO B), triglicéridos, colesterol de las lipoproteínas distintas de las de alta densidad y para aumentar el colesterol de alta densidad (C-HDL) en los pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o con hiperlipidemia mixta. Hipercolesterolemia Familiar Homocigota: Indicado para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol total C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Concentración/es: 10 MG de SIMVASTATINA, 10 MG de EZETIMIBE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SIMVASTATINA 10 MG, EZETIMIBE 10 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.40 MG, CROSCARMELOSA SODICA 11.00 MG, LACTOSA CD 129.53 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 4.40 MG, ACIDO ASCORBICO 12.10 MG, ACIDO CITRICO ANHIDRO 5.94 MG, BUTILHIDROXIANISOL 0.07 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 6.60 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 112 25.96 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Presentación: 30 y 60 comprimidos de 10/10 miligramos de cada activo, respectivamente. Envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos de 10/10 miligramos de cada activo respectivamente, siendo estos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 30 y 60 comprimidos de 10/10 miligramos de cada activo, respectivamente. Envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos de 10/10 miligramos de cada activo respectivamente, siendo estos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Conserva a temperatura ambiente entre 15 °C. y 30 °C, en su envase original al abrigo de la luz y la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **2970**

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO II

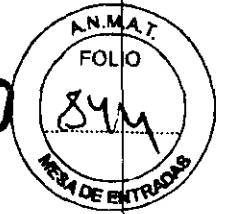
TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **2970**


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2970



PROYECTO DE RÓTULO

**SINTEROLPLUS
EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 10 mg
Comprimidos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Cada comprimido contiene:

EZETIMIBE.....	10.0 mg
SIMVASTATINA.....	10.0 mg
Celulosa Microcristalina PH 112.....	25.96 mg
Croscaramelosa sódica.....	11.00 mg
Butilhidroxianisol.....	0.07 mg
Ácido ascórbico.....	12.10 mg
Ácido cítrico anhidro.....	1.20 mg
Lauril sulfato de sodio.....	6.60 mg
Estearato de magnesio.....	4.40 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	4.40 mg
Lactosa CD csp.....	220.0 mg

Lote:

Vencimiento:

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

PRESENTACIONES:

SINTEROLPLUS Comprimidos de 10/10 mg de cada activo, respectivamente: se presenta en envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 comprimidos; siendo estos dos últimos para uso hospitalario exclusivo

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C, en su envase original al abrigo de la luz y la humedad

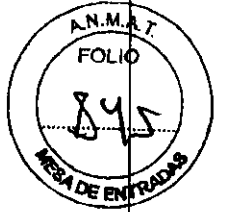
Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

KLONAL S.R.L.
Nicolás A. Santander
GERENTE GENERAL

LEONARDO IANNELLO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

2970



Certificado N°:

Director técnico: Leonardo Iannello. Farmacéutico.

Elabora y distribuye LABORATORIO KLONAL S.R.L.
La Madrid 802- Quilmes (1878).
Provincia de Buenos Aires



LEONARDO IANNELLO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO


KLONAL S.R.L.
Nicolás A. Santander
GERENTE GENERAL


2870



PROYECTO DE PROSPECTO

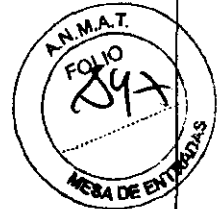


KLONAL S.R.L.
Nicolás A. Santander
GERENTE GENERAL



LEONARDO TANNELLI
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

2970



PROYECTO DE PROSPECTO

SINTEROL PLUS
Ezetimibe 10 mg / Simvastatina 10 mg
Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA:

Cada comprimido de SINTEROL PLUS, contiene:

Ezetimibe 10,0 mg; Simvastatina 10,0 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina PH112 25.96 mg; Croscarmelosa sódica 11.00 mg; Butilhidroxianisol 0.07 mg; Ácido Ascórbico 12.10 mg; Ácido cítrico anhidro 5.94 mg; Lauril sulfato de sodio 6.60 mg; Estearato de magnesio 4.40 mg, Dióxido de silicio coloidal 4.40 mg, Lactosa CD csp 220 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipolipemiente.

CODIGO ATC: Ezetimibe: C10A X09 - Simvastatina: C10A A01

INDICACIONES:

Hipercolesterolemia Primaria

SINTEROL PLUS está indicado asociado a la dieta para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (APO B), triglicéridos, colesterol de las lipoproteínas distintas de las de alta densidad y para aumentar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en los pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o con hiperlipidemia mixta.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

Indicado para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol total C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar.

FARMACOLOGÍA:

Ezetimibe

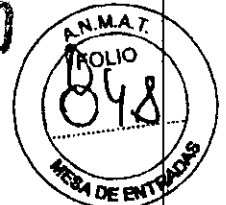
Ezetimibe impide la absorción intestinal del colesterol

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

KLONAL S.R.L.
Nicolás A. Santandrea
GERENTE GENERAL

LEONARDO IANNELLO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

2970



la sangre.

En estudios realizados con ezetimibe en animales, este inhibió la absorción de C₁₄. colesterol sin interferir sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol y vitaminas solubles A y D.

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

Simvastatina

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

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

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

FARMACOCINÉTICA:

Ezetimibe

Absorción:

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

Distribución:

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

Metabolismo:

KLONAL S.R.L.
Nicolás A. Santamaría
GERENTE GENERAL

LEONARDO IANNELLO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

2970



El ezetimibe es metabolizado principalmente en el intestino delgado y en hígado por conjugación con el ácido glucurónico (una reacción de fase II) y después es excretada con la bilis. En todas las especies estudiadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). El ezetimibe y el glucurónido de ezetimibe son las principales formas del medicamento que se detectan en el plasma; constituyen 10 a 20% y 80 a 90%, respectivamente, del total en el plasma. Ambas formas son eliminadas lentamente del plasma, con indicios de un reciclamiento enterohepático significativo. La semivida del ezetimibe y de su glucurónido es de 22 horas aproximadamente.

Eliminación:

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

Características en grupos especiales de pacientes:

Niños:

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

Pacientes de edad avanzada:

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

Insuficiencia hepática:

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

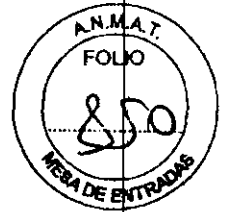
Insuficiencia renal:

En pacientes con enfermedad renal grave (promedio de depuración de la creatinina 30 ml/min), después de una sola dosis de 10 mg de ezetimibe el promedio de AUC de ezetimibe total fue aproximadamente 1.5 veces mayor que en 9 sujetos sanos. Ese resultado no se considera clínicamente importante. No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con deterioro renal.

KLONAL S.R.L.
Nicolás A. Santander
GERENTE GENERAL

LEONARDO MANNELLO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

2970



Sexo:

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

Raza:

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

Simvastatina

Se halló que la disponibilidad del b-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 b-hidroxiácido y otros cuatro metabolitos activos.

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

Distribución:

Tanto la simvastatina como el b-hidroxiácido se unen a las proteínas plasmáticas (95%). La farmacocinética de dosis únicas y múltiples de simvastatina mostró que no ocurrió ninguna acumulación del medicamento después de la administración de dosis múltiples. En todos esos estudios farmacocinéticos, la concentración máxima de los inhibidores en el plasma se alcanzó 1.3 a 2.4 horas después de la dosis.

Metabolismo:

La simvastatina es una lactona inactiva que in vivo es transformada rápidamente por hidrólisis en el b-hidroxiácido correspondiente, el cual es un potente inhibidor de la reductasa de la HMG-CoA. La hidrólisis ocurre principalmente en el hígado; la hidrólisis en el plasma humano es muy lenta. Tras la inyección intravenosa del metabolito b-hidroxiácido, su vida media fue de 1.9 horas en promedio.

Eliminación:

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

Características en grupos especiales de pacientes:

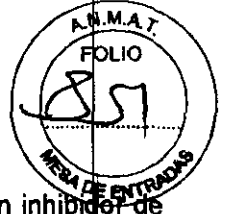
Insuficiencia renal:

En un estudio en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina < 30 ml/min),

KLONAL S.R.L.
Nicolás Santander
GERENTE GENERAL

LEONARDO IANNELLO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

2970



las concentraciones plasmáticas de inhibidores totales después de una sola dosis de un inhibidor de la reductasa de la HMG-CoA relacionado con la simvastatina fueron aproximadamente el doble que en los voluntarios sanos.

Raza:

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

Geriatría:

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

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE USO:

Debe indicarse en pacientes bajo tratamiento dietético hipolipemiante y guiarse la dosis de acuerdo a los niveles de colesterol LDL.

Se debe tomar una sola dosis por la noche con o sin alimentos.

El rango de dosificación es desde 10/10 mg al día hasta 10/80 mg al día. La dosificación inicial usual recomendada es de 10/20 mg diarios. Se puede considerar iniciar el tratamiento con 10/10 mg al día en los pacientes que necesitan una disminución menos enérgica del C-LDL. En los que es necesario disminuir el C-LDL más de 55% se puede empezar con 10/40 mg al día. Se pueden medir las concentraciones de los lípidos al cabo de dos o más semanas, para ajustar la dosificación si es necesario.

Dosificación en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica:

En estos pacientes la dosis deberá ser de 10/40 o 10/80 mg una vez al día, en la noche. En esos pacientes se puede usar la medicación agregada a otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-plasmaferesis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

Empleo en pacientes de edad avanzada:

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada (véase Farmacocinética y Farmacodinamia, características en grupos especiales de pacientes).

Empleo en niños:

No se recomienda el tratamiento en niños.

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática:

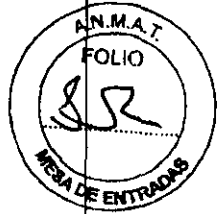
No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Empleo en pacientes con deterioro renal:

KLONAL S.R.L.
Nicolás A. Santander
GERENTE GENERAL

LEONARDO IANNELLO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

2970



No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal moderada. Si se considera necesario tratar con Ezetimibe-Simvastatina a pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina 30 ml/min), las dosificaciones mayores de 10/10 mg/día se deben emplear con precaución.

Coadministración con otros medicamentos:

SINTEROL PLUS se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando ciclosporina o 1 g, o más de ácido nicotínico al día, la dosificación de Ezetimibe-Simvastatina no debe ser mayor de 10/10 mg/día.

En los pacientes que estén tomando amiodarona o verapamil, la dosificación no debe ser mayor de 10/20 mg/día.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las; transaminasas séricas.

Embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Al igual que con otros inhibidores de la (HMG COA) la Simvastatina puede ocasionalmente producir miopatía que se manifiesta por dolores musculares, hipersensibilidad o debilidad y que se acompaña de un aumento hasta 10 veces el límite normal de la CPK.

En algunos casos puede producirse rabdomiólisis, con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria.

Debido a la simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta por el uso concomitante del producto Ezetimibe-Simvastatina con:

Inhibidores potentes de la CYP3A4: Ciclosporina, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH o nefazodona, particularmente con las dosis altas.

Otros medicamentos: Gemfibrozil y otros fibratos o 1 g o más de ácido nicotínico al día, particularmente con las dosis altas de Ezetimibe-Simvastatina.

Amiodarona o verapamil: Con dosis altas de Ezetimibe-Simvastatina se ha reportado miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona.

Diltiazem: En los pacientes que están tomando diltiazem y reciben Ezetimibe-Simvastatina aumenta ligeramente el riesgo de miopatía.

La posibilidad de miopatía/rabdomiólisis está relacionada con la dosis de simvastatina: la incidencia de miopatía/rabdomiólisis ha sido aproximadamente de 0.03% con 20 mg, 0.08% con 40 mg, y 0.4% con 80 mg diarios de simvastatina.

KLONAL S.R.L.
Nicolas A. Santander
GERENTE GENERAL

LEONARDO IANNELLO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

2970



Por lo tanto antes de medicar en pacientes con Ezetimibe-Simvastatina deben tenerse en cuenta las siguientes precauciones:

Evitar el uso de Ezetimibe-Simvastatina con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH o nefazodona. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina o claritromicina es inevitable, se debe suspender la administración de Ezetimibe-Simvastatina durante el mismo. Otros medicamentos que a dosis terapéuticas tengan un potente efecto inhibidor del CYP3A4, también deben evitarse en conjunto con Ezetimibe-Simvastatina.

Las posibilidades de producir una miopatía aumentan cuando simvastatina se administra en forma conjunta con genfibro u otros fibratos. No hay experiencias del uso de fibratos con ezetimibe, por lo cual este debe evitarse.

En los pacientes tratados con Ezetimibe-Simvastatina y ciclosporina o 1 g o más de ácido nicotínico al día, la dosificación de Ezetimibe-Simvastatina no debe ser mayor de 10/10 mg al día. Se debe evitar el uso combinado de Ezetimibe-Simvastatina con esos medicamentos, y se debe tener precaución al empezar a administrar Ezetimibe-Simvastatina a un paciente que ya está tomando ciclosporina.

En los pacientes tratados con Ezetimibe-Simvastatina y amiodarona o verapamil, la dosificación de Ezetimibe-Simvastatina no debe ser mayor de 10/20 mg al día. Se debe evitar el uso combinado de más de 10/20 mg diarios de Ezetimibe-Simvastatina y amiodarona o verapamil, a menos que sea muy probable que los beneficios justifiquen el aumento del riesgo de miopatía.

En pacientes tratados con Ezetimibe-Simvastatina o a los que se les aumenta la dosificación se les debe informar sobre el riesgo de miopatía e indicarles que reporten enseguida cualquier dolor, hiperestesia o debilidad muscular. Si se diagnostica o se sospecha miopatía, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Ezetimibe-Simvastatina. Esos síntomas y/o una concentración de la CPK más de diez veces mayor que el límite superior de la normal indican miopatía. En general cuando se suspendió inmediatamente el tratamiento con simvastatina, cesaron los síntomas musculares y el aumento de la CPK. Se aconseja medir periódicamente la CPK en los pacientes que comienzan a tomar Ezetimibe-Simvastatina o en los que se aumenta la dosificación, de todos modos no se puede asegurar que esa vigilancia evitará la miopatía.

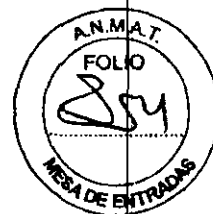
En la mayoría de los pacientes que han presentado rabdomiólisis durante el tratamiento con simvastatina, estos presentaban alteraciones médicas previas, incluyendo insuficiencia renal debida usualmente a diabetes mellitus de larga duración. Esos pacientes requieren una vigilancia más estrecha. Se debe suspender temporalmente el tratamiento con Ezetimibe-Simvastatina unos cuantos días antes de una intervención de cirugía mayor y cuando surge cualquier trastorno médico o quirúrgico importante.

Debido a que pacientes tratados con Ezetimibe-Simvastatina han presentado aumento de las enzimas hepáticas a más del triple de lo normal, se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con Ezetimibe-Simvastatina, y después cuando esté clínicamente indicado. Cuando aumente la dosificación hasta 10/80 mg diarios se deben repetir las pruebas del funcionamiento hepático antes del aumento, a los tres meses de éste, y después periódicamente (por ejemplo, cada seis meses) durante un año. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir pronto y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son

KLONAL S.R.L.
Nicolás M. Santander
GERENTE GENERAL

LEONARDO IANNELLO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

2970



persistentes, se debe suspender la administración del medicamento.

Ezetimibe-Simvastatina se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de Ezetimibe-Simvastatina.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA:

En pacientes con insuficiencia hepática no se recomienda el tratamiento con Ezetimibe-Simvastatina. Fibratos: No se ha determinado la seguridad y eficacia de ezetimibe con fibratos por lo que no se recomienda su asociación.

INTERACCIONES:

No se ha demostrado ninguna interacción farmacocinética de importancia con la coadministración de ezetimibe y simvastatina.

Ezetimibe y simvastatina administrados conjuntamente son bioequivalentes al producto Ezetimibe-Simvastatina.

No se ha observado ninguna interacción de importancia clínica entre ezetimibe y medicamentos que son metabolizados por los citocromos P-450, 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 Y 3A4 o por la acetiltransferasa. La simvastatina es metabolizada por la CYP3A4, pero no inhibe su actividad; por lo tanto, no es de esperarse que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. Los siguientes inhibidores potentes de la CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación del componente simvastatina de este producto.

Inhibidores de la proteasa del VIH: Nefazodona, ciclosporina.

Interacciones con medicamentos reductores de los lípidos que pueden causar miopatía cuando se administran solos.

También aumentan el riesgo de miopatía los siguientes medicamentos reductores de los lípidos que no son inhibidores potentes de la CYP3A4 pero pueden causar miopatía cuando se administran solos: gemfibrozil.

Otros fibratos: Niacina (ácido nicotínico) (1 g/día).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS:

Amiodarona o verapamil:

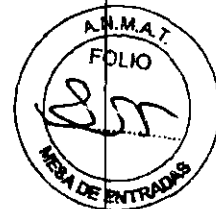
El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta cuando se coadministran amiodarona o verapamil con dosis altas de Ezetimibe-Simvastatina.

Colestiramina:

La administración concomitante de colestiramina disminuyó 55% aproximadamente el promedio del área bajo la curva (AUC) de concentración de la ezetimibe total (ezetimibe + glucurónido de ezetimibe). Esa interacción puede hacer que sea menor la disminución adicional del C-LDL debida a la coadministración de Ezetimibe-Simvastatina y colestiramina.

KLONAL S.R.L.
Nicolás A. Santander
GERENTE GENERAL

LEONARDO IANNELLO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

**Diltiazem:**

En los pacientes tratados al mismo tiempo con diltiazem y Ezetimibe-Simvastatina 10/80 aumenta ligeramente el riesgo de miopatía.

Fibratos:

La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozil aumentó aproximadamente 1.5 y 1.7 veces, respectivamente, las concentraciones de ezetimibe total, pero esos aumentos no se consideran clínicamente importantes. No se han determinado la seguridad y la eficacia de ezetimibe coadministrada con fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol con la bilis y producir así colelitiasis.

Otras interacciones:

El jugo de pomelo contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo típico de jugo de pomelo (250 ml al día) es mínimo (aumento de 13% de la actividad inhibidora de la reductasa de la HMG-CoA en el plasma, medida por el AUC) y no tiene ninguna importancia clínica. Sin embargo, las cantidades muy grandes de jugo de pomelo (más de un litro al día) aumentan significativamente la actividad inhibidora de la reductasa de la HMG-CoA en el plasma, por lo que se deben evitar durante el tratamiento con Ezetimibe-Simvastatina (véase Precauciones generales, miopatía/rabdomiólisis).

Derivados cumarínicos: 20-40 mg diarios de simvastatina potencian ligeramente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos. El tiempo de protrombina, aumentó sus valores iniciales de 1.7 a 1.8 en los voluntarios sanos y de 2.6 a 3.4 en los pacientes con hipercolesterolemia. En los pacientes que están tomando anticoagulantes cumarínicos se debe determinar el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con Ezetimibe-Simvastatina y con suficiente frecuencia durante el principio del tratamiento para asegurarse de que no ocurra ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya comprobado que el tiempo de protrombina es estable, se puede seguir vigilando a los intervalos usualmente recomendados en los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosificación o se suspende la administración de Ezetimibe-Simvastatina se debe repetir ese mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios del tiempo de protrombina en pacientes que no están tomando anticoagulantes.

Antiácidos:

La administración concomitante de antiácidos disminuyó la rapidez de absorción de ezetimibe.

Ciclosporina:

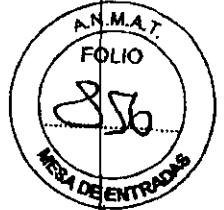
En pacientes con trasplante renal que tenían una depuración de la creatinina mayor de 50 ml/min bajo una dosificación estable de ciclosporina, una sola dosis de 10 mg de ezetimibe aumentó 3.4 veces (rango, 2.3 a 7.9 veces) el promedio de AUC de ezetimibe total en comparación con un grupo testigo de personas sanas de otro estudio.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

KLONAL S.R.L.
Nicolás A. Santander
GERENTE GENERAL

LEONARDO IANNELLO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

2970



La coadministración de ezetimibe y simvastatina, puede producir aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas (de la SGOT y/o la SGPT al triple o más del límite superior normal, de manera consecutiva) fue de 1.9% en los pacientes tratados con Ezetimibe-Simvastatina. Esos aumentos fueron generalmente asintomáticos, no se asociaron con colestasis, y cesaron al suspender el tratamiento.

Se observaron aumentos clínicamente importantes de la CPK (a diez o más veces el límite superior de los valores normales) en 0.3% de los pacientes tratados con Ezetimibe-Simvastatina.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE FERTILIDAD

Ezetimibe

No se dispone de ningún dato clínico sobre la exposición a ezetimibe durante la gestación. Cuando ezetimibe se administró en combinación con simvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios realizados en ratas gestantes.

Simvastatina

La seguridad de simvastatina en mujeres embarazadas no está determinada, si bien no hay incidencias de que la simvastatina u otra estatina causen anomalías congénitas.

El tratamiento materno con simvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, un precursor de la biosíntesis de colesterol. Por tal motivo Ezetimibe-Simvastatina no debe utilizarse en las mujeres embarazadas, en las mujeres que traten de quedar embarazadas o en las que sospeche un embarazo. El tratamiento Ezetimibe-Simvastatina debe suspenderse durante todo el curso del embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada.

EMBARAZO Y LACTANCIA

La discontinuación de las drogas hipolipemiantes en el embarazo tendría un impacto mínimo sobre la arterioesclerosis que es un proceso a muy largo plazo.

Por su contenido en simvastatina SINTEROL PLUS está contraindicado en el embarazo.

SINTEROL PLUS no debe ser indicado en madres lactantes.

REACCIONES ADVERSAS:

En los pacientes medicados con ezetimibe / simvastatina el producto fue bien tolerado no obstante las reacciones adversas más comunes, entre el 1 % al 10% fueron las siguientes:

Trastornos gastrointestinales:

Flatulencia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Mialgias

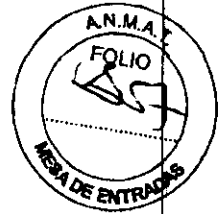
Trastornos de Sistema Nervioso Central:

KLONAL S.R.L.

Nicolas J. Cantador
GERENTE GENERAL

LEONARDO IANNELLO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

2970



Cefaleas

Otras reacciones adversas reportadas comúnmente con ezetimibe durante los ensayos clínicos:

Trastornos gastrointestinales:

Dolor abdominal, diarrea.

Trastornos generales:

Fatiga, cuadro gripal.

Trastornos musculares o del tejido conjuntivo:

Calambres musculares. Raramente (incidencia entre 1/10,000 y 1/1,000)

Trastornos cutáneos y subcutáneos:

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y erupción.

Otras reacciones adversas reportadas raramente con la simvastatina:

Trastornos hematológicos o linfáticos:

Anemia

Trastornos gastrointestinales:

Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, náusea, vómito, pancreatitis.

Trastornos hepáticos:

Hepatitis / ictericia.

Trastornos musculares o del tejido conjuntivo:

Calambres musculares, miopatía, rabdomiolisis (véase Precauciones generales).

Trastornos neurológicos:

Parestesia, neuropatía periférica.

Trastornos cutáneos y subcutáneos:

Alopecia, prurito, erupción.

Se han reportado raros casos de un aparente síndrome de hipersensibilidad que ha incluido algunas de las siguientes alteraciones:

Edema angioneurótico, síndrome lupoide, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis,

KLONAL S.A.S.
Nicolás A. Soriano
GERENTE GENERAL

LEONARDO IANNELLO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

2970



trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación eritrocítica, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea, malestar general.

SOBREDOSIFICACION Y TRATAMIENTO:

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C, en su envase original al abrigo de la luz y la humedad

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos de 10/10 miligramos de cada activo, respectivamente.
Envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos de 10/10 miligramos de cada activo respectivamente, siendo estos para uso hospitalario exclusivo.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de la Nación.

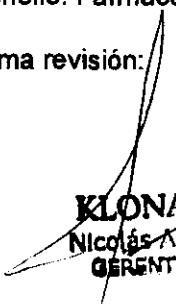
Certificado N°:

Director Técnico:

Leonardo Iannello. Farmacéutico.

Fecha de última revisión:


LEONARDO IANNELLO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO


KLONAL S.R.L.
Nicolás A. Santander
GERENTE GENERAL



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-013174-08-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 2970, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por KLONAL SRL, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SINTEROL PLUS

Nombre/s genérico/s: EZETIMIBE+ SIMVASTATINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: KLONAL SRL: Lamadrid 802 Quilmes –Pcia. de Buenos Aires-.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: SINTEROL PLUS

Clasificación ATC: C10AX C10A.

Indicación/es autorizada/s : Hipercolesterolemia Primaria: esta indicado asociado a la dieta para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol total colesterol de las lipoproteínas



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (APO B), triglicéridos, colesterol de las lipoproteínas distintas de las de alta densidad y para aumentar el colesterol de alta densidad (C-HDL) en los pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o con hiperlipidemia mixta. Hipercolesterolemia Familiar Homocigota: Indicado para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol total C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Concentración/es: 10 MG de SIMVASTATINA, 10 MG de EZETIMIBE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SIMVASTATINA 10 MG, EZETIMIBE 10 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.40 MG, CROSCARMELOSA SODICA 11.00 MG, LACTOSA CD 129.53 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 4.40 MG, ACIDO ASCORBICO 12.10 MG, ACIDO CITRICO ANHIDRO 5.94 MG, BUTILHIDROXIANISOL 0.07 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 6.60 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 112 25.96 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Presentación: 30 y 60 comprimidos de 10/10 miligramos de cada activo, respectivamente.

Envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos de 10/10 miligramos de cada activo respectivamente, siendo estos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 30 y 60 comprimidos de 10/10 miligramos de cada activo,



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

respectivamente. Envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos de 10/10 miligramos de cada activo respectivamente, siendo estos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Conserva a temperatura ambiente entre 15 °C. y 30 °C, en su envase original al abrigo de la luz y la humedad.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a KLONAL SRL el Certificado N° **55597**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los 03 días del mes de JUN 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **2970**


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.