



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **4372**

BUENOS AIRES, **23 JUN 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007626-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada EZETROL / EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 10,00mg, aprobada por Certificado Nº 50.815.

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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 4372

Que a fojas 100 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada EZETROL / EZETIMIBE, aprobada por Certificado N° 50.815 y Disposición N° 2116/03, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 64 a 66, para los rótulos y de fojas 33 a 62, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2116/03, los rótulos autorizados por las fojas 64 y los prospectos autorizados por las fojas 33 a 42, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 4372

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.815 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

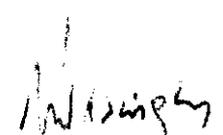
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007626-11-2

DISPOSICION N°

js

4372


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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4372**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.815 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: EZETROL / EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 10,00mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2116/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009702-02-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 6577/04.-	Rótulos de fs. 64 a 66, corresponde desglosar fs. 64. Prospectos de fs. 33 a 62, corresponde desglosar de fs. 33 a 42.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del Certificado de Autorización N° 50.815 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.. **23 JUN 2011**.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-007626-11-2

DISPOSICIÓN N°

js

4372

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

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

EZETROL®

EZETIMIBE

Comprimidos

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido contiene:

Ezetimibe micronizado	10,00 mg
Croscarmellosa sódica	8,00 mg
Lactosa monohidratada	55,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Celulosa microcristalina	20,00 mg
Povidona	4,00 mg
Laurilsulfato de sodio	2,00 mg

DESCRIPCION:

EZETROL® (ezetimibe) se describe químicamente como 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3-(4-fluorofenil)-3(S)-hidroxipropil]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2-acetidinona. La fórmula empírica es C₂₄H₂₁F₂NO₃. Su peso molecular es 409,4.

Ezetimibe es un polvo blanco, cristalino, muy soluble en etanol, metanol y acetona y prácticamente insoluble en agua. Su punto de fusión se encuentra aproximadamente a 163°C y resulta estable a temperatura ambiente.

ACCION TERAPÉUTICA:

EZETROL (ezetimibe) es una nueva clase de compuestos hipolipemiantes que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y los esteroides vegetales relacionados.

Según Código ATC se clasifica como: **C10AX** – Inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol y fitosteroides relacionados.

INDICACIONES:

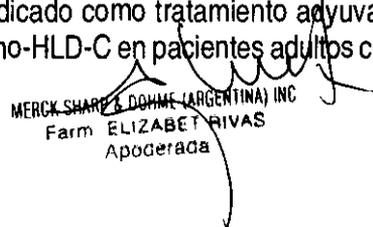
Hipercolesterolemia primaria:

EZETROL, administrado con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) o solo, está indicado como tratamiento adyuvante de la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total (CT), lipoproteína de baja densidad-colesterol (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B) y triglicéridos (TG) y el colesterol que no es de alta densidad (no-HDL-C) y para el incremento de la lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-C), en pacientes adultos y adolescentes (10 a 17 años) con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no-familiar).

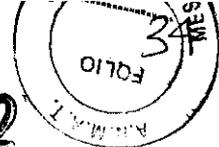
EZETROL, administrado en combinación con Fenofibrato, está indicado como tratamiento adyuvante de la dieta para la reducción del colesterol total elevado, LDL-C, Apo B y no-HDL-C en pacientes adultos con hiperlipidemia mixta.



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada



4372

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo):

EZETROL, administrado con una estatina, está indicado para la reducción de los niveles elevados de CT y LDL-C en pacientes adultos y adolescentes (10 a 17 años) con HFHo. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, LDL aféresis).

Sitosterolemia Homocigota (Fitosterolemia):

EZETROL está indicado para la reducción de los niveles elevados de sitosterol y campesterol en pacientes con sitosterolemia familiar homocigota.

MECANISMO DE ACCIÓN:

EZETROL es una sustancia activa y potente por vía oral, con un mecanismo original de acción que difiere del de otras clases de compuestos reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas, agentes secuestrantes de ácidos biliares [resinas], fibratos y estanoles vegetales). Ezetimibe se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, dando lugar a una disminución en la llegada de colesterol intestinal al hígado. Esto determina una reducción en las reservas de colesterol hepático y un incremento en la depuración de colesterol de la sangre. Ezetimibe no aumenta la excreción de ácidos biliares (como los secuestrantes de ácidos biliares) y no inhibe la síntesis de colesterol en el hígado (como las estatinas).

En un ensayo clínico de 2 semanas realizado en 18 pacientes hipercolesterolémicos, **EZETROL** 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. Las estatinas disminuyen la síntesis de colesterol en el hígado. La combinación de estos mecanismos diferentes brinda una reducción del colesterol complementaria. **EZETROL**, administrado junto con una estatina, determina una disminución de los niveles de CT, LDL-C, Apo B, no HDL-C y TG, y un incremento del HDL-C en los pacientes con hipercolesterolemia, superior a la de cada tratamiento administrado solo.

Los ensayos clínicos demostraron que los niveles elevados de CT, LDL-C y Apo B, la principal proteína constitutiva de la LDL, promueven la aterosclerosis humana. Adicionalmente, la disminución de los niveles de HDL-C está asociada con el desarrollo de aterosclerosis. Los estudios epidemiológicos han establecido que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular varían directamente con la concentración de CT y LDL-C e inversamente con los niveles de HDL-C. Al igual que las LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos, incluyendo las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y los remanentes, también pueden promover la aterosclerosis.

Se llevaron a cabo una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimibe en inhibir la absorción del colesterol. Ezetimibe inhibió la absorción de ¹⁴C-colesterol sin producir efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o vitaminas liposolubles A y D.

FARMACOCINETICA:

Absorción: Después de la administración oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se une extensamente a un glucurónido fenólico (ezetimibe-glucurónido) farmacológicamente activo. La concentración plasmática máxima promedio (C_{máx}) de ezetimibe-glucurónido se alcanza en el lapso de 1 a 2 horas y la de ezetimibe dentro de las 4 a 12 horas. La biodisponibilidad absoluta de ezetimibe no puede determinarse dado que el compuesto es virtualmente insoluble en el medio acuoso adecuado para inyección.

La administración concomitante de alimentos (comidas ricas en grasas o no-grasas) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de la droga cuando se administró como **EZETROL** comprimidos de 10 mg. **EZETROL** puede administrarse con o sin los alimentos.

Distribución: Ezetimibe y ezetimibe-glucurónido se ligan en un 99,7% y un 88 a 92% a las proteínas plasmáticas.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darid Goldental
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada



4372

cas humanas, respectivamente.

Metabolismo: Ezetimibe se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado a través de la conjugación con glucurónido (una reacción fase II) con la subsecuente excreción biliar. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción fase I). Ezetimibe y ezetimibe-glucurónido son los principales compuestos derivados de la droga detectados en el plasma y constituyen aproximadamente un 10 a 20%, y un 80 a 90% del total de la droga en plasma, respectivamente. Tanto ezetimibe como ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma y evidencian una significativa recirculación enterohepática. La vida media de ezetimibe y ezetimibe-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación: Con posterioridad a la administración de ¹⁴C-ezetimibe (20 mg) a sujetos humanos, el ezetimibe total dio cuenta de aproximadamente el 93% de la radioactividad total del plasma. Aproximadamente el 78% y el 11% de la radioactividad administrada se recuperaron en heces y orina, respectivamente, tras un período de recolección de 10 días. Después de 48 horas, no se registraron niveles detectables de radiactividad en plasma.

Características según los pacientes (Poblaciones especiales):

Pacientes pediátricos: La absorción y el metabolismo de ezetimibe resultaron similares entre los niños y adolescentes (10 a 18 años) y los adultos. Tomando como base el ezetimibe total, no se encontraron diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos de la población de niños < de 10 años. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes (9 a 17 años) está limitada a los pacientes con HFHo o sitosterolemia.

Pacientes geriátricos: Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son aproximadamente el doble en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en comparación con los jóvenes (18 a 45 años). La reducción del LDL-C y el perfil de seguridad son comparables en las personas de edad avanzada y en los sujetos jóvenes tratados con **EZETROL**. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes ancianos.

Insuficiencia hepática: Después de una dosis única de ezetimibe de 10 mg, el área bajo la curva (AUC) promedio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child Pugh 5 a 6), en comparación con los sujetos sanos. En un estudio de 14 días, con dosis múltiples (10 mg diarios), en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntaje de Child Pugh 7 a 9), el AUC promedio de ezetimibe total aumentó alrededor de 4 veces en el día 1 y el día 14, en comparación con los sujetos sanos. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Dado que no se conocen los efectos del aumento de exposición al ezetimibe en los pacientes con disfunción hepática moderada o grave (puntaje de Child Pugh > 9), no se recomienda el tratamiento con ezetimibe en estos pacientes (Ver **PRECAUCIONES**).

Insuficiencia renal: Luego de la administración de una dosis única de ezetimibe de 10 mg a pacientes con enfermedad renal grave (n=8; depuración de creatinina promedio ≤ 30 ml/ min/1,73 m²), el AUC promedio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n=9). Este resultado no se considera clínicamente significativo. En los pacientes con insuficiencia renal no es necesario un ajuste de la dosis.

Un paciente adicional en este estudio (post-transplante renal y recibiendo múltiples medicaciones, incluida ciclosporina) tuvo una exposición 12 veces mayor al ezetimibe total.

Género: Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son levemente superiores (< 20 %) en las mujeres que en los hombres. La reducción del LDL-C y el perfil de seguridad resultaron comparables en los hombres y mujeres tratados con ezetimibe. Por lo tanto, no se requieren ajustes de la dosis vinculados al

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastian Dario Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC
 Farm. ELIZABET RIVAS
 Apoderada

4372



género.

Raza: En base a los resultados de un meta-análisis de estudios farmacocinéticos, no hubo diferencias farmacocinéticas entre la población negra y la caucásica.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:

El paciente debe estar sometido a una dieta hipolipemiante adecuada y debe continuar con la misma durante el tratamiento con **EZETROL**.

La dosis recomendada de **EZETROL** es 10 mg una vez por día, utilizado solo o en combinación con una estatina o Fenofibrato.

EZETROL puede administrarse en cualquier momento del día, con o sin los alimentos.

Uso en pacientes de edad avanzada:

No se requieren ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada (Ver **Características según los pacientes [Poblaciones Especiales]**).

Uso en los pacientes pediátricos:

Niños y adolescentes ≥ 10 años: No se requieren ajustes de la dosis (Ver **Características según los pacientes [Poblaciones Especiales]**).

Niños menores de 10 años: No se recomienda el tratamiento con **EZETROL**.

Uso en la insuficiencia hepática: En los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child Pugh 5 a 6) no se requiere un ajuste de la dosis. El tratamiento con ezetimibe no se recomienda en los pacientes con disfunción hepática moderada (puntaje de Child Pugh 7 a 9) o grave (puntaje de Child Pugh > 9). (Ver **PRECAUCIONES y Características según los pacientes [Poblaciones Especiales]**).

Uso en la insuficiencia renal: No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (Ver **Características según los pacientes [Poblaciones Especiales]**).

Co-administración con secuestradores de ácidos biliares: **EZETROL** debe administrarse dos o más horas antes, o cuatro o más horas después de la administración de un secuestrador de ácidos biliares.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación.
- Cuando **EZETROL** se administre en combinación con una estatina o Fenofibrato por favor remitirse al prospecto interno de ese medicamento en particular.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

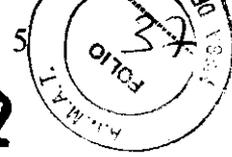
Cuando **EZETROL** se administre en combinación con una estatina o Fenofibrato por favor remitirse al prospecto interno de ese medicamento en particular.

Enzimas hepáticas: En estudios de co-administración controlados, en los que los pacientes recibieron **EZETROL** en combinación con una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 veces el límite superior normal [LSN]). Cuando **EZETROL** se administre concomitantemente con una estatina, las pruebas de función hepática se deben llevar a cabo al inicio del tratamiento y según las recomendaciones de la estatina (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

4372



Músculo esquelético: En los ensayos clínicos no hubo una mayor incidencia de miopatía o rabdomiolisis asociada con **EZETROL**® en comparación con la rama control pertinente (placebo o estatina sola). Sin embargo, miopatía y rabdomiolisis son reacciones adversas conocidas de las estatinas y otras drogas hipolipemiantes. En los ensayos clínicos, la incidencia de CPK > 10 veces el LSN fue del 0,2 % para **EZETROL**® versus el 0,1 % para el placebo, y del 0,1 % para **EZETROL**® co-administrado con una estatina versus el 0,4 % para las estatinas solas.

En la experiencia post-comercialización con **EZETROL**, han sido reportados casos de miopatía y rabdomiolisis independientemente de la casualidad. La mayor parte de los pacientes que desarrollan rabdomiolisis estaban tomando estatina previamente al inicio de la terapia con **EZETROL**. Sin embargo, la rabdomiolisis ha sido reportada muy raramente con **EZETROL** en monoterapia y muy raramente con la adición de **EZETROL** a agentes conocidos de estar asociados a un mayor riesgo de rabdomiolisis.

Todos los pacientes que inician la terapia con **EZETROL** deben ser advertidos del riesgo de miopatía y deben informar rápidamente acerca de cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad.

EZETROL y cualquier estatina que el paciente esté tomando concomitantemente debe suspenderse inmediatamente si se sospecha o se diagnostica una miopatía. La presencia de estos síntomas y un nivel de creatina fosfoquinasa (CPK) > 10 veces el límite superior normal indican miopatía.

Insuficiencia hepática: Debido a que no se conocen los efectos del incremento de la exposición a ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, no se recomienda el empleo de **EZETROL** en estos pacientes (Ver **Características según los pacientes [Poblaciones Especiales]**).

Fibratos No ha sido estudiada la co-administración de ezetimibe con fibratos (que no sea Fenofibrato. Por lo tanto, no está recomendada la co-administración de **EZETROL** y fibratos (que no sea Fenofibrato). Ver **Interacciones farmacológicas**).

Fenofibrato: Si se sospecha colestasis en un paciente que recibe **EZETROL** y fenofibrato, debe indicarse estudios de vesícula biliar y considerarse una terapia hipolipemiante alternativa (Ver **Efectos adversos** y el Prospecto de fenofibrato).

Ciclosporina: Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimibe en el curso de esquemas de tratamiento con ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en los pacientes que reciben **EZETROL**® y ciclosporina (Ver **Interacciones farmacológicas**).

Anticoagulantes: si **EZETROL** se administra junto a warfarina o algún otro anticoagulante cumarínico, o fludiona, la Razón Internacional Normalizada (RIN) debe ser monitoreado apropiadamente (Ver **interacciones farmacológicas**).

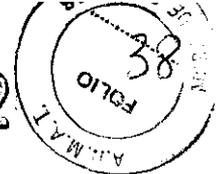
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:

En los estudios preclínicos se ha demostrado que ezetimibe no induce el sistema de enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimibe y las drogas que se sabe que son metabolizadas por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 ó N-acetiltransferasa.

Ezetimibe no tuvo efectos sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida, midazolam o warfarina durante la co-administración de las drogas. La administración concomitante de cimetidina con ezetimibe no tuvo efectos

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada



sobre la biodisponibilidad de ezetimibe.

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimibe pero no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad del mismo. Este descenso de la tasa de absorción no se considera clínicamente significativo.

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó el AUC promedio de ezetimibe total (ezetimibe + ezetimibe-glucurónido) aproximadamente un 55%. El incremento en la reducción del LDL-C derivado de agregar ezetimibe a la colestiramina puede verse reducido por esta interacción.

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes post-transplante renal con un clearance de creatinina mayor de 50 ml/min con una dosis estable de ciclosporina, una única dosis de 10 mg de ezetimibe provocó un incremento de 3,4 veces (rango de 2,3 a 7,9 veces) la media del área bajo la curva del ezetimibe total comparado con una población sana de control de otro estudio (n=17). En otro estudio diferente, un paciente transplantado renal con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 13,2 ml/min/1,73 m²) que recibía medicación múltiple, incluyendo ciclosporina, mostró una exposición doce veces mayor al ezetimibe comparado a los casos control. En un estudio cruzado, de dos períodos, en 12 sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimibe durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7, dio lugar a un incremento promedio del 15 % en el AUC de la ciclosporina (rango 10 % de disminución a 51 % de aumento), en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola (Ver PRECAUCIONES).

Fibratos: La seguridad y eficacia de ezetimibe co-administrado con fenofibrato ha sido evaluada en un estudio clínico. No ha sido estudiada la co-administración de ezetimibe con otros fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis y producir así colelitiasis. En un estudio preclínico en perros, ezetimibe aumentó el colesterol en la vesícula biliar. Aunque la relevancia de este hallazgo preclínico para los seres humanos es desconocida, la administración conjunta de **EZETROL** con fibratos (excepto fenofibrato), no se recomienda hasta que su uso en pacientes sea estudiado.

Fenofibrato: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato aumentó las concentraciones totales de ezetimibe alrededor de 1,5 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo.

Gemfibrozil: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozil aumentó las concentraciones totales de ezetimibe aproximadamente 1,7 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles.

Anticoagulantes: La administración concomitante de ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina y en el tiempo de protrombina en un estudio en 12 hombres adultos sanos. Se reportaron casos de valores aumentados de la Razon Internacional Normalizada (RIN) posterior a la comercialización en pacientes que habían añadido a **EZETROL** a la terapia con warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tomando otros medicamentos (ver **PRECAUCIONES**).

Estatinas: No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas durante la co-administración de ezetimibe con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, FERTILIDAD Y DESARROLLO:

En estudios de dos años realizados en ratones y ratas, ezetimibe no fue carcinogénico.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 FARM. Sebastian Darío Goldentul
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC
 FARM. ELIZABET RIVAS
 Apoderada

En una serie de pruebas *in vivo* e *in vitro* ezetimibe no resultó genotóxico. Las combinaciones de ezetimibe con atorvastatina, simvastatina, pravastatina o lovastatina no demostraron genotoxicidad en una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro*.

Ezetimibe no afectó la fertilidad de las ratas machos o hembras.

Ezetimibe no fue teratogénico en ratas o conejos y no afectó el desarrollo prenatal o posnatal. La administración concomitante de ezetimibe y estatinas no fue teratogénica en ratas. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas (fusión esternal, fusión de las vértebras caudales, reducción en el número de vértebras caudales) cuando ezetimibe (1.000 mg/kg; ≥ 146 veces la exposición humana a 10 mg diarios, en base al AUC_{0-24h} de ezetimibe total) se administró en combinación con lovastatina (2,5 y 25 mg/kg), simvastatina (5 y 10 mg/kg), pravastatina (25 y 50 mg/kg) o atorvastatina (5, 25 y 50 mg/kg). La exposición a la forma farmacológicamente activa de la estatina varió de 1,4 (atorvastatina) a 547 (lovastatina) veces la exposición humana a 10 mg diarios (simvastatina o atorvastatina) ó 20 mg diarios (lovastatina y pravastatina), en base al AUC_{0-24h}.

Uso durante el embarazo:

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la droga durante el embarazo. Los estudios realizados en animales a los que se administró ezetimibe solo, no indican efectos nocivos directos o indirectos en lo que respecta a gestación, desarrollo fetal/embrionario, parto o desarrollo posnatal. No obstante se recomienda precaución cuando se prescriba la droga a una mujer durante la gestación.

Cuando ezetimibe se administró en combinación con lovastatina, simvastatina, pravastatina o atorvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios de desarrollo embrionario-fetal en ratas gestantes. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas.

Cuando ezetimibe sea administrado en combinación con una estatina, por favor remitirse al prospecto interno de esa estatina en particular.

Uso durante la lactancia:

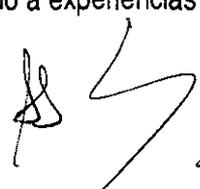
Los estudios en ratas han demostrado que ezetimibe se excreta en la leche. Se desconoce si la droga se excreta en la leche humana; por lo tanto, **EZETROL** no debe administrarse a las mujeres durante la lactancia a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el lactante.

Uso en población pediátrica:

La seguridad y eficacia de la co-administración de **EZETROL** junto a simvastatina en pacientes de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica ha sido evaluada en un ensayo clínico controlado en varones adolescentes y en niñas en las cuales había pasado al menos un año de su menarca. Los pacientes adolescentes tratados con **EZETROL** y hasta 40 mg/día de simvastatina tuvieron un perfil de efectos adversos similar al de adultos tratados con simvastatina y **EZETROL**. En este estudio controlado, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento o la maduración sexual en los adolescentes o niñas, ni ningún efecto en la longitud del ciclo menstrual en las niñas. (Ver **POSOLOGIA Y ADMINISTRACION, EFECTOS ADVERSOS**) **EZETROL** no ha sido estudiado en pacientes menores de 10 años de edad o en niñas pre-menarcas.

REACCIONES ADVERSAS:

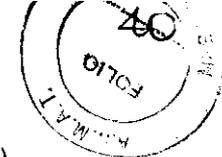
Estudios clínicos de hasta 112 semanas de duración en los que se administró **EZETROL** 10 mg al día solo (N = 2.396), con una estatina (N = 11.308), o con fenofibrato (n = 185), los pacientes demostraron: que **EZETROL** fue generalmente bien tolerado, las reacciones adversas fueron generalmente leves y transitorias, la incidencia global de los efectos adversos reportados con **EZETROL** fue similar a la reportada con placebo, y la tasa de discontinuación debido a experiencias adversas fue comparable entre **EZETROL** y placebo.



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC
 Farm. ELIZABET RIVAS
 Apoderada



Las siguientes reacciones adversas, frecuentes ($\geq 1 / 100$, $< 1 / 10$) o poco frecuentes ($\geq 1 / 1,000$, $< 1 / 100$), relacionadas a la droga fueron reportadas en pacientes que toman **EZETROL** solo (n = 2.396) y con una mayor incidencia que con placebo (n = 1159), o en pacientes que toman **EZETROL** co-administrado con una estatina (n = 11.308) y con una incidencia mayor que administrando la estatina sola (n = 9.361).

EZETROL ADMINISTRADO EN MONOTERAPIA:

Parámetros Bioquímicos:

Poco frecuentes: Aumento de ALT y/o AST; Aumento de CPK sérica, Aumento de gamma-glutamyl transferasa, pruebas de función hepática anormal.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: Tos

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, flatulencia

Poco frecuentes: dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, náuseas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Poco frecuentes: artralgia, espasmos musculares, dolor de cuello

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Poco frecuentes: disminución del apetito

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: hipertensión, sofocos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: dolor en el pecho; dolor.

EZETROL CO-ADMINISTRADO CON UNA ESTATINA:

Parámetros Bioquímicos:

Frecuentes: Aumento de ALT y/o AST

Trastornos del Sistema Nervioso:

Frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: parestesia

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: sequedad de boca, gastritis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: prurito, sarpullido, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Frecuentes: mialgia

Poco frecuentes: dolor de espalda, debilidad muscular y dolor en las extremidades.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: astenia, edema periférico.

EZETROL CO-ADMINISTRADO CON FENOFIBRATO:

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal.

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados durante 12 semanas y 576 hasta por 1 año. Este estudio no fue diseñado para comparar los grupos de tratamiento para eventos poco frecuentes. Las tasas de incidencia (95% IC) para elevaciones clínicamente importantes (> 3 veces LSN, consecutivas) en las transaminasas séricas fueron 4,5% (1.9, 8.8) y 2.7% (1.2, 5.4) para monoterapia con fenofibrato y para **EZETROL** co-administrado con fenofibrato,

[Handwritten signature]
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Enm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

[Handwritten signature]
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
 Farm. ELIZABET RIVAS
 Apoderada

respectivamente, ajustadas por tratamiento de exposición.

Las correspondientes tasas de incidencia de colecistectomía fueron de 0,6% (0,0, 3,1) y 1,7% (0,6, 4,0) para la monoterapia con fenofibrato y co-administración de **EZETROL** con fenofibrato, respectivamente. (Ver **PRECAUCIONES**). No se observaron elevaciones de CPK > 10 veces LSN en ninguno de los grupos de tratamiento de este estudio.

En un estudio con pacientes adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (N = 248), el perfil de seguridad y tolerabilidad del grupo al cual se había co-administrado **EZETROL** y simvastatina fue similar al de pacientes adultos a los cuales se co-administró **EZETROL** y simvastatina.

Valores de laboratorio:

En estudios clínicos controlados con monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST ≥ 3 veces LSN, consecutiva) fue similar entre **EZETROL** (0,5%) y placebo (0,3%). En los ensayos de administración concomitante, la incidencia fue del 1,3% en los pacientes tratados con **EZETROL** en combinación con una estatina y del 0,4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones por lo general fueron asintomáticas, no se asociaron con colestasis y retornaron a los valores basales después de interrumpido el tratamiento o con la continuación del mismo (Ver **PRECAUCIONES**).

Los aumentos clínicamente importantes de CPK (≥ 10 veces LSN) en los pacientes tratados con **EZETROL**, administrado solo o en combinación con una estatina, fueron similares a las elevaciones observadas con el placebo o la estatina cuando se administraron solos, respectivamente.

Experiencia post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas se han reportado en la experiencia post-comercialización. Dado que han sido identificadas como reportes espontáneos, sus frecuencias verdaderas se desconocen y no pueden ser estimadas.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: trombocitopenia

Trastornos del sistema nervioso: mareo, parestesia

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis, estreñimiento, náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia, miopatía/rabdomiólisis (Ver **PRECAUCIONES**)

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración: astenia

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria

Trastornos hepatobiliares: hepatitis, colelitiasis, colecistitis

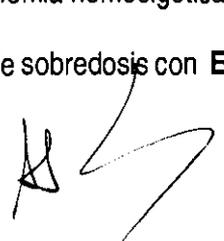
Trastornos psiquiátricos: depresión

Parámetros bioquímicos: aumento de CPK y de las transaminasas hepáticas

SOBREDOSIS:

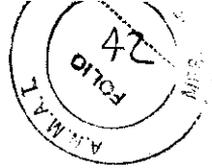
En estudios clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimibe a 15 sujetos sanos durante un máximo de 14 días, 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante hasta 56 días, y 40 mg/día a 27 pacientes con sitosterolemia homocigótica durante 26 semanas, fue generalmente bien tolerado.

Unos pocos casos de sobredosis con **EZETROL** se han informado, la mayoría no se han asociado con efec-



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC
Farm. ELIZABET RIVAS
ApoDERADA



4372

tos adversos. Los efectos adversos reportados no han sido graves.

Ante la eventualidad de una sobredosis, se recomienda instituir tratamiento sintomático y de sostén.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACION:

Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURAS POR DEBAJO DE LOS 30°C Y EN SU ENVASE ORIGINAL

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.815

Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.

Avda. del Libertador 1410 – Vicente López – Prov. de Buenos Aires

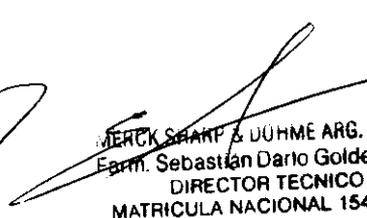
FABRICADO POR:

Schering-Plough Products

Pridco Industrial Park, State Road # 183,

Las Piedras, Puerto Rico 00771, Estados Unidos

WPC-EZE-T-082010



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15438


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABETH RIVAS
Apoderada

PROYECTO DE RÓTULO

4372

EZETROL®
EZETIMIBE
10 mg
30 Comprimidos

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido contiene:

Ezetimibe micronizado.....10,00 mg
Croscarmellosa sódica, Lactosa monohidratada, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Povidona, Laurilsulfato de sodio.....c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto interno

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y DE ALMACENAMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURAS POR DEBAJO DE LOS 30°C Y EN SU ENVASE ORIGINAL

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Lote N°:..... Vencimiento:.....

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 50.815
Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

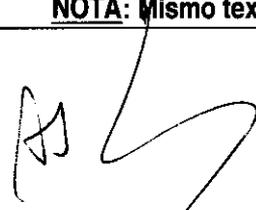
FABRICADO POR:

Schering-Plough Products

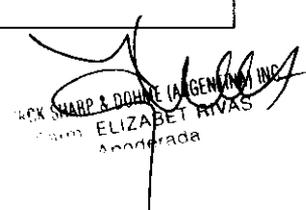
Pridco Industrial Park, State Road # 183,

Las Piedras, Puerto Rico 00771, Estados Unidos

NOTA: Mismo texto para 10, 20, 50 y 60 comprimidos.



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Aprobada