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

DISPOSICIÓN N° 3558

BUENOS AIRES, 18 JUN 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006636-12-2 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROEMMERS S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos rótulos y prospectos para el multiempaque o kit o pack denominado VASOTENAL EZ compuesto por las Especialidades Medicinales VASOTENAL / SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg - 10 mg - 20 mg, Certificado N° 40.818 y IXACOR / EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 10 mg, Certificado N° 50.982.

Que los proyectos de prospectos presentados se adecuan a la normativa aplicable, Ley 16463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N° 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 149 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y del Decreto N° 425/10.

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

DISPOSICIÓN N° 3558

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para el multiempaque o kit o pack denominado VASOTENAL EZ compuesto por las Especialidades Medicinales VASOTENAL / SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg – 10 mg – 20 mg, Certificado N° 40.818 y IXACOR / EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 10 mg, Certificado N° 50.982, propiedad de la firma ROEMMERS S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 104 a 139.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3867/03 los prospectos autorizados por las fojas 104 a 115 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°.- Aceptase el texto del Anexo de Autorización de Modificación el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.982 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

DISPOSICIÓN N° 3558

ARTICULO 4º.- Practíquense la atestación correspondiente al Certificado Nº 40.818 cuando los mismos se presenten acompañados de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 5º. – Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

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

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-006636-12-2

DISPOSICION Nº: 3558

js

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 Nº.....3558....., a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.982 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ROEMMERS S.A.I.C.F., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: IXACOR / EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 10 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3867/03 tramitado por expediente Nº 1-0047-0000-004334-03-5.-

DATO NUEVO A AUTORIZAR	NUEVA AUTORIZACIÓN
Prospectos.	Prospectos de fs. 104 a 139, corresponde desglosar de fs. 104 a 115.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a

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

ROEMMERS S.A.I.C.F., titular del certificado de Autorización Nº 50.982 en la Ciudad de Buenos Aires, a los .....18 JUN 2012..... días, del mes .....

Expediente Nº 1-0047-0000-006636-12-2

DISPOSICION Nº 3558

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

js

ORIGINAL

3558

000104

ROEMMERS

INDUSTRIA ARGENTINA

EXPENDIO BAJO RECETA

VASOTENAL EZ

SIMVASTATINA – EZETIMIBE

Comprimidos

Vía oral

FÓRMULAS

VASOTENAL EZ *5*

Simvastatina Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene: ***Simvastatina*** 5,000 mg. Excipiente: Lactosa 22,400 mg; Butil Hidroxi Anisol 0,013 mg; Acido ascórbico 1,750 mg; Acido cítrico 0,850 mg; Celulosa microcristalina 85,087 mg; Croscarmelosa sódica 1,500 mg; Almidón pregelatinizado 11,000 mg; Acido silícico coloidal 1,300 mg; Estearato de magnesio 1,000 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 5,710 mg; Dióxido de titanio 1,180 mg; Triacetina 1,110 mg.

Ezetimibe Comprimidos: Cada comprimido contiene: Ezetimibe 10,0 mg. Excipientes: Lactosa 59,0 mg; Celulosa microcristalina 45,0 mg; Croscarmelosa sódica 8,0 mg; Povidona 2,5 mg; Lauril sulfato de sodio 4,0 mg; Amarillo de quinolina, laca aluminica 0,05 mg; Estearato de magnesio 1,45 mg.

VASOTENAL EZ *10*

Simvastatina Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene: ***Simvastatina*** 10,000 mg. Excipiente: Lactosa 44,800 mg; Butil Hidroxi Anisol 0,026 mg; Acido ascórbico 3,500 mg; Acido cítrico 1,700 mg; Celulosa microcristalina 52,824 mg; Croscarmelosa sódica 3,000 mg; Almidón pregelatinizado 11,000 mg; Acido silícico coloidal 1,950 mg; Estearato de magnesio 1,000 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 5,710; Dióxido de titanio 1,125 mg; Oxido de hierro rojo 0,055 mg; Triacetina 1,110 mg.

Ezetimibe Comprimidos: Cada comprimido contiene: Ezetimibe 10,0 mg. Excipientes: Lactosa 59,0 mg; Celulosa microcristalina 45,0 mg; Croscarmelosa sódica 8,0 mg; Povidona 2,5 mg; Lauril sulfato de sodio 4,0 mg; Amarillo de quinolina, laca aluminica 0,05 mg; Estearato de magnesio 1,45 mg.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS SAICF
JORGELINA [illegible]
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663

3558

ORIGINAL

ROEMMERS

VASOTENAL EZ *20*

Simvastatina Comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene: ***Simvastatina*** 20,000 mg. Excipiente: Lactosa 89,600 mg; Butil Hidroxi Anisol 0,052 mg; Acido ascórbico 7,000 mg; Acido cítrico 3,400 mg; Celulosa microcristalina 54,048 mg; Croscarmelosa sódica 6,000 mg; Almidón pregelatinizado 14,500 mg; Acido silícico coloidal 3,600 mg, Estearato de magnesio 1,400 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 8,564; Dióxido de titanio 1,610 mg; Oxido de hierro rojo 0,164 mg; Triacetina 1,664 mg.

Ezetimibe Comprimidos: Cada comprimido contiene: Ezetimibe 10,0 mg. Excipientes: Lactosa 59,0 mg; Celulosa microcristalina 45,0 mg; Croscarmelosa sódica 8,0 mg; Povidona 2,5 mg; Lauril sulfato de sodio 4,0 mg; Amarillo de quinolina, laca aluminica 0,05 mg; Estearato de magnesio 1,45 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipolipemiante.

INDICACIONES

Hipercolesterolemia primaria:

VASOTENAL EZ está indicado como tratamiento complementario de la dieta, para reducir el colesterol total, el colesterol-LDL y las apolipoproteínas B, en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterozigota familiar y no familiar).

Hipercolesterolemia familiar homozigota:

VASOTENAL EZ está indicado para reducir el colesterol total y el colesterol-LDL, como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (por ej. : aféresis de LDL) o cuando estos tratamientos no se encuentren disponibles.

El tratamiento con hipolipemiantes debe ser uno de los componentes de la intervención sobre los múltiples factores de riesgo aumentados de enfermedad vascular ateroesclerótica por hipercolesterolemia. Los hipolipemiantes deben emplearse como complemento de una dieta apropiada (restricción de grasas saturadas y colesterol) y cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas (aumento de la actividad física) ha sido inadecuada.

Antes de iniciar el tratamiento con **VASOTENAL EZ** se deben excluir o tratar las dislipidemias secundarias (por ej.: hipotiroidismo, diabetes mellitus no controlada, síndrome nefrótico, disproteinemias, alcoholismo, enfermedad hepática obstructiva, insuficiencia renal crónica y tratamiento con drogas que aumentan el colesterol-LDL o disminuyen el colesterol-HDL [progestágenos, anabólicos y corticoides]).

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
JORGELINA ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663

ORIGINAL

ROEMMERS

En muchos pacientes con hipertrigliceridemia el colesterol LDL puede estar bajo o normal aunque el colesterol total se encuentre elevado. En estos casos **VASOTENAL EZ** no está indicado.

En ocasión de la hospitalización por un evento coronario agudo es conveniente efectuar una determinación de los lípidos en el momento de la admisión o dentro de las primeras 24 horas. Dicha determinación sirve de guía para el inicio del tratamiento hipolipemiante durante la internación o en el momento del alta.

La determinación de los lípidos debería realizarse a intervalos no menores de 4 semanas y la dosis de Simvastatina debe ajustarse de acuerdo con la respuesta del paciente al tratamiento.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La Simvastatina es un hipolipemiante perteneciente al grupo de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas. Es una lactona inactiva que, después de la ingestión oral, es hidrolizada a su β-hidroxiácido activo correspondiente. Este es un inhibidor potente de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato. Esta conversión es un paso temprano y limitativo de la biosíntesis de colesterol. La Simvastatina ha demostrado disminuir las concentraciones plasmáticas de colesterol-LDL y apolipoproteína B. Además, durante el tratamiento con Simvastatina se ha observado reducción del colesterol-VLDL y de los triglicéridos plasmáticos y aumento del colesterol-HDL. En los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria e hipercolesterolemia la Simvastatina está indicada para reducir el riesgo de mortalidad total al disminuir la muerte de origen coronario; reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal; reducir el riesgo de ser sometido a procedimientos de revascularización miocárdica y reducir el riesgo de ictus o crisis isquémicas transitorias.

Ezetimibe disminuye el colesterol sanguíneo por inhibición de la absorción del colesterol en las vellosidades intestinales donde aparentemente se localiza. Esta inhibición ocasiona una disminución de aporte de colesterol intestinal al hígado con la consiguiente disminución de los depósitos de colesterol hepáticos y el aumento de la depuración del colesterol de la sangre. Este mecanismo de acción es diferente y complementario del de las estatinas. En los pacientes con hipercolesterolemia Ezetimibe disminuye el colesterol total, el colesterol-LDL, las apolipoproteínas B y los triglicéridos y aumenta el colesterol-HDL. Ezetimibe no modifica la absorción de los triglicéridos, los ácidos grasos, los ácidos biliares, la progesterona, el etilestradiol, o las vitaminas liposolubles A y D.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.663

ORIGINAL

ROEMMERS

Farmacocinética:

Simvastatina: La Simvastatina se absorbe bien por vía oral. Los alimentos no alteran la absorción. Luego de la administración oral de Simvastatina marcada con C^{14} la concentración plasmática máxima de Simvastatina y sus metabolitos se observa aproximadamente a las 4 horas de la administración y declina rápidamente hasta el 10% de la concentración máxima en un lapso de 12 horas. La Simvastatina sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado, su principal sitio de acción, con la consiguiente eliminación de la droga en la bilis. Por este motivo, se estima que la disponibilidad de la droga en la circulación general es baja. Tanto la Simvastatina como su β-hidroxiácido activo presentan una elevada unión a las proteínas plasmáticas (95%). Los metabolitos activos principales son el β-hidroxiácido y los derivados 6-hidroxi, 6-hidroximetil y 6-exometilene. Luego de la administración oral, 13% de la dosis es eliminada en la orina y 60% en las heces.

Ezetimibe: Administrado por vía oral Ezetimibe se absorbe y es ampliamente conjugado a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo que alcanza la concentración plasmática máxima (Tmax) entre 1 y 2 horas después. Los alimentos no alteran la absorción. Tanto Ezetimibe como Ezetimibe-glucurónido presentan una elevada unión a las proteínas del plasma (> 90%). El metabolismo oxidativo de Ezetimibe es mínimo. Ezetimibe es principalmente metabolizado mediante conjugación con glucurónido en el intestino y en el hígado, con posterior eliminación biliar y renal. Los principales compuestos detectados en el plasma son Ezetimibe (10 a 20%) y Ezetimibe-glucurónido (80 a 90%), ambos son eliminados del plasma lentamente con una vida media de alrededor de 22 horas. El trazado de la curva de concentración tiempo indicaría circulación enterohepática. Aproximadamente el 80% de la dosis se recupera en las heces (principalmente como Ezetimibe) y el 10% en la orina (principalmente como Ezetimibe-glucurónido). En los ancianos se han informado concentraciones plasmáticas 2 veces mayores que en los individuos jóvenes. En niños y adolescentes de 10 a 18 años la farmacocinética fue similar que en los adultos. No se cuenta con datos en niños menores de 10 años. Las mujeres presentan concentraciones plasmáticas ligeramente superiores (> 20%) que los varones. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa presentan un aumento de la AUC de 3 a 6 veces. Por tal motivo, **VASOTENAL EZ** no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. Los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina ≤ 30 ml/minuto) presentan un aumento de la AUC de alrededor de 1,5 veces.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los pacientes deben cumplir un régimen dietético para disminuir el colesterol antes de comenzar el tratamiento con **VASOTENAL EZ** y continuarlo mientras dure el tratamiento.

La dosis recomendada es de 1 comprimido de Ezetimibe (10 mg) y un comprimido de Simvastatina (5, 10 ó 20 mg) una vez por día, en una sola toma por la noche.

LUIS ALBERTO TORTEROLA

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.553

2

ORIGINAL

ROEMMERS

VASOTENAL EZ puede administrarse con las comidas o lejos de ellas.
La dosis máxima de simvastatina es 40 mg por día, en una sola toma por la noche. Podrán seguir recibiendo dosis de 80 mg/día aquellos pacientes que vienen recibiendo dicha dosis por más de 12 meses sin signos de compromiso muscular.
Las dosis de Simvastatina deben adaptarse a cada paciente en particular de acuerdo con los niveles séricos basales de colesterol-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta obtenida. Los ajustes de la dosis deben realizarse a intervalos de cuatro semanas o mayores. Se recomienda controlar periódicamente la colesterolemia y considerar la reducción de la dosis de Simvastatina si el colesterol disminuye a valores significativamente menores de los esperados.

En la hipercolesterolemia familiar homozigota la dosis recomendada de Simvastatina es de 40 mg/día administrados en una sola toma a la noche. En esta indicación **VASOTENAL EZ** debe usarse como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (por ej. aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.
En todos los casos, la dosis de Ezetimibe es de 1 comprimido (10 mg) por día.
En los pacientes en tratamiento con ciclosporina, el tratamiento debe iniciarse con Simvastatina 5 mg/día y no deben superarse los 10 mg/día (ver Advertencias, Músculo esquelético).
No es necesario el ajuste de la dosis en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal leve.
Se recomienda administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.
Se recomienda no administrarlo a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad reconocida a cualquiera de los componentes de este medicamento o a otras estatinas. No administrar a pacientes con enfermedad hepática activa, alcoholismo crónico o con valores elevados de enzimas hepáticas de origen desconocido.
VASOTENAL está contraindicado en asociación con Itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa, nefazodona, gemfibrozil, ciclosporina y danazol.
Embarazo: VASOTENAL EZ está contraindicado durante el embarazo. La administración de **VASOTENAL EZ** a mujeres en edad fértil se realizará sólo cuando sea altamente improbable el embarazo y luego de informar debidamente sobre los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente quedara embarazada, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.863

ORIGINAL

ROEMMERS

Lactancia: VASOTENAL EZ está contraindicado durante la lactancia. Debido a que una pequeña cantidad de las estatinas se excreta en la leche y a la posibilidad de reacciones adversas en el lactante, las mujeres bajo tratamiento con **VASOTENAL EZ** no deben amamantar a sus niños.

ADVERTENCIAS

Músculo esquelético

La Simvastatina y otras estatinas pueden causar ocasionalmente miopatía que se manifiesta por dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular asociados con un aumento pronunciado de la CPK (> 10 veces el límite superior normal). Se ha informado raramente rabdomiolisis, con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria. El riesgo de miopatía es aumentado por la disminución marcada de la actividad de la HMG-CoA reductasa en plasma.

Existe mayor riesgo de miopatía asociado a dosis de 80 mg/día o en asociaciones que potencien el daño.

Existen otros factores predisponentes: edad avanzada (>65 años), sexo femenino, hipotiroidismo mal controlado y compromiso renal.

El riesgo de miopatía/rabdomiolisis es aumentado por el tratamiento concomitante con otras drogas:

Inhibidores potentes del CYP3A4: Ciclosporina; itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, drogas anti HIV inhibidoras de la proteasa, nefazodona, grandes cantidades de jugo de pomelo (más de 1 litro por día).

Hipolipemiantes que pueden causar miopatía cuando se los administra solos: Gemfibrozil, otros fibratos o ácido nicotínico (niacina) administrado en dosis hipolipemiantes (> 1 g/día).

Otras drogas: Amiodarona o verapamilo con altas dosis de Simvastatina

El riesgo de miopatía/rabdomiolisis está relacionado con la dosis.

Por lo tanto,

1) Se recomienda evitar el uso concomitante de **VASOTENAL EZ** con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, drogas anti HIV inhibidoras de la proteasa, nefazodona o grandes cantidades de jugo de pomelo (más de 1 litro por día). Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina o claritromicina es inevitable, se recomienda suspender el tratamiento con Simvastatina. Se recomienda evitar el tratamiento concomitante con otras drogas que sean inhibidoras potentes del CYP3A4 en dosis terapéuticas, a menos que el beneficio de la asociación sobrepase los riesgos aumentados.

2) La dosis de Simvastatina no debe exceder los 10 mg/día en los pacientes que se encuentren en tratamiento con ciclosporina, gemfibrozil, otros fibratos o dosis hipolipemiantes de niacina (> 1g /día). La asociación de Simvastatina con fibratos o niacina debe ser evitada a menos que el beneficio o una alteración adicional de los lípidos sobrepasen el riesgo de la asociación. La adición de estas drogas a la Simvastatina provee

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
JORGELINA M. ANGELO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTOR TECNICA
MATRICULA Nº 12.368

ORIGINAL

ROEMMERS

una pequeña reducción adicional del colesterol-LDL, pero mayor reducción de los triglicéridos y aumento del colesterol-HDL.

3) La dosis de Simvastatina no debe exceder los 20 mg/día en pacientes en tratamiento con amiodarona o verapamilo. El uso de dosis mayores debe ser evitado a menos que el beneficio clínico sobrepase el riesgo aumentado de miopatía.

4) Todos los pacientes que inicien el tratamiento o a los que se les aumente la dosis de Simvastatina, deben ser instruidos sobre el riesgo de miopatía y sobre la conveniencia de comunicar rápidamente cualquier dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular sin causa aparente. La Simvastatina debe ser discontinuada inmediatamente si se diagnostica o sospecha miopatía. La presencia de estos síntomas y/o una CPK aumentada más de 10 veces el límite superior normal indica miopatía.

En la mayoría de los casos, los síntomas se resuelven y la CPK se normaliza cuando se interrumpe el tratamiento precozmente. Debe considerarse la determinación periódica de la CPK al iniciar el tratamiento y cuando se aumentan las dosis, aunque este control no asegura la prevención de la miopatía.

5) Muchos de los pacientes que presentaron rabdomiolisis tenían cuadros clínicos complicados incluyendo insuficiencia renal preexistente, usualmente como consecuencia de una diabetes de larga evolución. Estos pacientes requieren mayor control clínico. El tratamiento debe ser temporalmente discontinuado unos pocos días antes de la cirugía mayor programada o cuando sobrevienen condiciones médicas o quirúrgicas mayores.

Disfunción hepática:

Se han informado muy excepcionalmente (1%) aumentos persistentes de las transaminasas (TGO, TGP) al triple del límite superior normal en pacientes que recibieron Simvastatina en los ensayos clínicos. Cuando se interrumpió el tratamiento, los niveles de transaminasas disminuyeron lentamente a los valores previos al tratamiento. Estos aumentos no estuvieron asociados a ictericia u otros signos y síntomas y tampoco hubo evidencia de hipersensibilidad.

Se recomienda estudiar la función hepática antes del comienzo y luego periódicamente (por ej. cada seis meses) durante el primer año de tratamiento con Simvastatina o hasta completar un año después del último aumento de la dosis. Los pacientes que requieran una dosis de 80 mg/día deben realizar un control adicional a los tres meses. Ante un aumento de las transaminasas se repetirá rápidamente la determinación para confirmarlo y se controlará a intervalos más cortos hasta que los valores vuelvan a la normalidad. Si el aumento de las transaminasas persiste y es igual o mayor al triple del valor máximo normal, se recomienda interrumpir el tratamiento.

VASOTENAL EZ debe ser administrado con precaución en pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
JORGE ANTONIO ANGELO
FARMACEUTICO
CO - DIRECTOR TECNICO
MATRICULA Nº 12.638

enfermedades hepáticas activas o el aumento de las transaminasas de origen desconocido son contraindicaciones para usar **VASOTENAL EZ**.

Como sucede con otros hipolipemiantes, se han informado aumentos moderados (menores a tres veces el límite superior normal) de las transaminasas con el tratamiento con Simvastatina. Estos cambios aparecen rápidamente tras el inicio del tratamiento, son generalmente transitorios, no se acompañan de síntomas y no requieren la interrupción del tratamiento.

Se ha informado una mayor incidencia de aumento de las enzimas hepáticas con la asociación de Ezetimibe y de una estatina que con la administración de la estatina sola. Estos aumentos en general son asintomáticos, no se asocian con colestasis y retornan a los valores normales después de la interrupción del tratamiento o con la continuación del mismo.

Se recomienda no administrar **VASOTENAL EZ** a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

PRECAUCIONES

Como la Simvastatina puede producir aumento de las transaminasas y de la CPK, esto debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del dolor torácico en pacientes en tratamiento con **VASOTENAL EZ**.

Los pacientes deben ser advertidos sobre la conveniencia de comunicar rápidamente al médico la aparición de dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular de causa desconocida y sobre la necesidad de informar a otros médicos que les indiquen otras medicaciones que se encuentran tomando **VASOTENAL EZ**.

Embarazo y lactancia: VASOTENAL EZ está contraindicado en el embarazo y la lactancia (ver Contraindicaciones).

Uso Pediátrico: La experiencia clínica es limitada, se recomienda no administrar **VASOTENAL EZ** a niños y adolescentes.

Uso geriátrico: Se ha informado que la eficacia y la seguridad de ambas drogas son similares en los ancianos y en los individuos jóvenes.

Interacciones medicamentosas

Simvastatina:

Interacciones mediadas por el CYP3A4: La Simvastatina es metabolizada por el CYP3A4 pero no inhibe su actividad, por lo tanto, se considera poco probable que afecte las concentraciones plasmáticas de otras drogas metabolizadas por el CYP3A4.

Está contraindicada la asociación de simvastatina con inhibidores potentes del CYP3A4 (itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, drogas anti HIV inhibidoras de la proteasa, nefazodona)

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.889

ORIGINAL

ROEMMERS

El consumo de grandes cantidades de jugo de pomelo (más de 1 litro/día) pueden aumentar el riesgo de miopatía por reducción de la eliminación de Simvastatina.

Interacciones con drogas hipolipemiantes que pueden causar miopatía por sí solas: Gemfibrozil, otros fibratos, niacina (ácido nicotínico, > 1 g/día).

Si la Simvastatina es indicada junto a verapamilo o diltiazem la dosis diaria no debe superar los 20 mg/día

Si la Simvastatina es indicada junto a amiodarona y/o amlodipina, la dosis diaria no debe superar los 20 mg/día. Deberá evitarse el consumo concomitante de jugo de pomelo en pacientes que se encuentran recibiendo simvastatina.

Antipirina: La Simvastatina no tiene efecto sobre la farmacocinética de la antipirina. Sin embargo como la Simvastatina es metabolizada por la isoenzima 3A4 del citocromo P450, no se pueden excluir posibles interacciones con otras drogas metabolizadas por la misma isoenzima.

Propranolol: Se ha observado una disminución de la $C_{máx}$ media sin cambios en la AUC de la Simvastatina y sus metabolitos activos con la administración concomitante de propranolol. La relevancia clínica de estos hallazgos es poco clara. La farmacocinética del propranolol no fue afectada.

Digoxina: Se ha descrito un leve aumento de la concentración plasmática de digoxina. Por lo tanto se recomienda un control cuidadoso de los pacientes en tratamiento con digoxina cuando se inicie el tratamiento con Simvastatina.

Anticoagulantes orales: La administración de Simvastatina aumenta levemente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos (aumento promedio del tiempo de protrombina inferior a 2 segundos). Se han informado sangrados y aumentos clínicamente significativos del tiempo de protrombina en pacientes tratados concomitantemente con otras estatinas y anticoagulantes cumarínicos. En los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes de esta clase, se controlará el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con Simvastatina y luego con una frecuencia suficiente durante el período inicial de tratamiento para asegurar que no ocurra una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez determinada la estabilidad del tiempo de protrombina, los controles deben realizarse en los intervalos usualmente recomendados en los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. El mismo procedimiento debe repetirse si se cambia la dosis o si se interrumpe el tratamiento con Simvastatina. La Simvastatina no ha producido sangrados ni cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Ezetimibe:

Colestiramina: disminuye significativamente el AUC de Ezetimibe por lo cual puede disminuir la suma de efectos de ambas drogas sobre las LDL.

Fibratos: Tanto los fibratos como Ezetimibe aumentan la concentración de colesterol en la bilis. Se recomienda no administrar esta asociación hasta que se demuestre su seguridad y

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.033

ROEMMERS

ORIGINAL

eficacia. El fenofibrato y el gemfibrozil aumentaron 50 y 70% respectivamente, la concentración plasmática de Ezetimibe.

Ciclosporina: Se ha informado que la concentración plasmática total de Ezetimibe aumentó 12 veces en un paciente transplantado renal en tratamiento con varias drogas, incluida la ciclosporina. Se recomienda control estricto de los pacientes en tratamiento con Ezetimibe y ciclosporina.

Estatinas: No se han observado interacciones farmacocinéticas significativas entre Ezetimibe y Simvastatina, atorvastatina, pravastatina, lovastatina o fluvastatina.

No se han observado interacciones significativas de Ezetimibe con warfarina, digoxina, anticonceptivos orales (etinil estradiol y levonorgestrel), cimetidina, antiácidos y glipizida.

REACCIONES ADVERSAS

Simvastatina:

En ocasiones (cerca o levemente superior al 1%) puede observarse: cefalea, dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, astenia, náuseas y dispepsia.

Los siguientes efectos han sido comunicados durante el tratamiento con otras drogas pertenecientes a la misma clase terapéutica. No todos los efectos incluidos han estado asociados necesariamente con la Simvastatina:

Esqueléticos: calambres musculares, mialgia, miopatía, rabdomiolisis, artralgias.

Neurológicos: disfunción de ciertos pares craneales (incluyendo alteraciones del gusto, de los movimientos extraoculares y paresia facial), temblor, mareos, vértigo, disminución de la memoria, parestesia, neuropatía periférica, parálisis de nervios periféricos, trastornos psíquicos, ansiedad, insomnio, depresión.

Reacciones de hipersensibilidad: Raramente se ha informado un síndrome de hipersensibilidad que incluyó una o más de las siguientes características: anafilaxia, angioedema, síndrome similar al lupus eritematoso, polimialgia reumática, vasculitis, púrpura, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anticuerpos antinucleares positivos, aumento de la eritrosedimentación, eosinofilia, artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, escalofríos, flushing, malestar, disnea, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson.

Gastrointestinales: pancreatitis, hepatitis, incluyendo hepatitis crónica activa, ictericia colestática, transformación grasa del hígado y, raramente, cirrosis, necrosis hepática fulminante, hepatoma; anorexia, vómitos.

Piel: Alopecía, prurito. Se han informado una variedad de cambios en la piel (nódulos, decoloración, sequedad de piel y mucosas, cambios en pelos y uñas).

Aparato reproductor: Ginecomastia, disminución de la libido, disfunción eréctil.

Ojos: Progresión de las cataratas, oftalmoplejia.

Anormalidades de laboratorio: Aumento de las transaminasas, de la fosfatasa alcalina, de la gamma-glutamil transpeptidasa y de la bilirrubina; anormalidades en las pruebas de función

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA Nº 12.663

tiroidea. Alrededor del 5% de los pacientes presentó elevación de la CPK de 3 o más veces el valor normal en una o más ocasiones, este aumento es atribuible a la fracción no cardíaca de la CPK. Generalmente no se informó dolor o disfunción muscular.

Ezetimibe:
Las reacciones adversas informadas en ≥ 2% de los pacientes tratados con Ezetimibe como monoterapia fueron: infección respiratoria alta, cefalea, mialgia, dolor lumbar, artralgia, dolor torácico, diarrea, dolor abdominal, sinusitis, vértigo, faringitis, tos, infección viral, fatiga.

Ezetimibe + Estatinas
Las reacciones adversas informadas en ≥ 2% de los pacientes tratados con Ezetimibe asociado con una estatina fueron: infección respiratoria alta, cefalea, mialgia, dolor lumbar, sinusitis, dolor abdominal, artralgia, fatiga, diarrea, faringitis, vértigo, dolor torácico. La incidencia de aumento de las transaminasas fue ligeramente superior en los pacientes en tratamiento con Ezetimibe asociado a una estatina que con la estatina sola.

Sobredosificación:
Simvastatina: Se han informado unos pocos casos de sobredosis de Simvastatina en seres humanos, sin presentarse síntomas específicos. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. La dosis máxima administrada fue de 450 mg. Se desconoce si la Simvastatina y sus metabolitos son dializables. Ezetimibe: No se han informado casos de sobredosis con Ezetimibe. En caso de sobredosis se recomienda tratamiento sintomático y de soporte. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

VASOTENAL EZ *5*: Envases conteniendo:
10 comprimidos recubiertos de Simvastatina 5 mg + 10 comprimidos de Ezetimibe 10 mg;
15 comprimidos recubiertos de Simvastatina 5 mg + 15 comprimidos de Ezetimibe 10 mg;
20 comprimidos recubiertos de Simvastatina 5 mg + 20 comprimidos de Ezetimibe 10 mg;
30 comprimidos recubiertos de Simvastatina 5 mg + 30 comprimidos de Ezetimibe 10 mg y
60 comprimidos recubiertos de Simvastatina 5 mg + 60 comprimidos de Ezetimibe 10 mg.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
JORGELINA PANELLO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTOR TECNICA
MATRICULA Nº 12.633

3558 000115

ROEMMERS

ORIGINAL

VASOTENAL EZ *10*: Envases conteniendo:
10 comprimidos recubiertos de Simvastatina 10 mg + 10 comprimidos de Ezetimibe 10 mg;
15 comprimidos recubiertos de Simvastatina 10 mg + 15 comprimidos de Ezetimibe 10 mg;
20 comprimidos recubiertos de Simvastatina 10 mg + 20 comprimidos de Ezetimibe 10 mg;
30 comprimidos recubiertos de Simvastatina 10 mg + 30 comprimidos de Ezetimibe 10 mg y
60 comprimidos recubiertos de Simvastatina 10 mg + 60 comprimidos de Ezetimibe 10 mg.

VASOTENAL EZ *20*: Envases conteniendo:
10 comprimidos recubiertos de Simvastatina 20 mg + 10 comprimidos de Ezetimibe 10 mg;
15 comprimidos recubiertos de Simvastatina 20 mg + 15 comprimidos de Ezetimibe 10 mg;
20 comprimidos recubiertos de Simvastatina 20 mg + 20 comprimidos de Ezetimibe 10 mg;
30 comprimidos recubiertos de Simvastatina 20 mg + 30 comprimidos de Ezetimibe 10 mg y
60 comprimidos recubiertos de Simvastatina 20 mg + 60 comprimidos de Ezetimibe 10 mg.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE DE 25°C.
VARIACION ADMITIDA ENTRE 15-30°C.

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

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°: 40.818 y 50.982
Directora Técnica: Dra. Mirta Beatriz Fariña – Farmacéutica

LABORATORIO ROEMMERS S.A.I.C.F.
Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires
Información al consumidor ✆ 0-800-333-5658
www.roemmers.com.ar

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
JORGE L. [illegible]
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICA
MATRICULA Nº 12.653