



"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 N° 1797

BUENOS AIRES, 14 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000291-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C y F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ACOTRAL / EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EZETIMIBE 10mg, aprobada por Certificado N° 50.933.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 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.T.*

DISPOSICIÓN N° 1797

Que a fojas 135 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 prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ACOTRAL / EZETIMIBE, aprobada por Certificado N° 50.933 y Disposición N° 3493/03, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C y F., cuyos textos constan de fojas 2 a 31.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3493/03 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 11, 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 disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.933 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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.T.

DISPOSICIÓN N° 1797

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° 1-0047-0000-000291-11-1

DISPOSICION N°

1797

js

DR. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENIOR
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. 7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1797**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.933 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C y F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3493/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004236-03-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 217/04.-	Prospectos de fs. 2 a 31, corresponde desglosar de fs. 2 a 11.-

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.

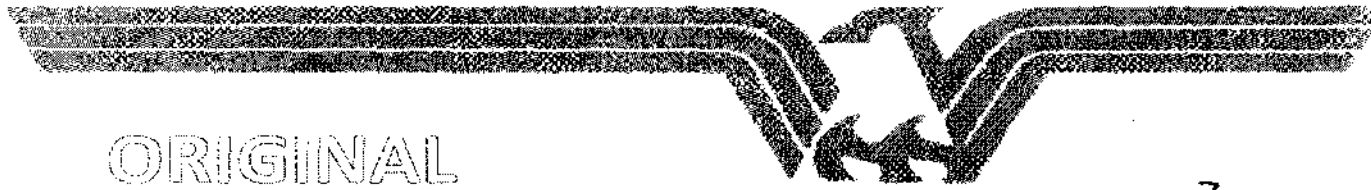
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C y F., Titular del Certificado de Autorización N° 50.933 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....14 MAR 2011.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-000291-11-1

DISPOSICIÓN N° 1797

js

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



ORIGINAL

2

PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

**ACOTRAL
EZETIMIBE**
Comprimidos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido contiene:
Ezetimibe 10 mg.
Excipientes: lactosa monohidrato 65,00 mg, lauril sulfato de sodio 2,00 mg, croscarmelosa sódica 8,00 mg, estearato de magnesio 1,00 mg, celulosa microcristalina 10,00 mg, povidona 4,00 mg.

Acción terapéutica

Hipocolesterolemiante. Agente modificador de lípidos.
Código ATC C10AX09

Indicaciones

Hipercolesterolemia primaria.

Ezetimibe co-administrado junto con un inhibidor de la HMG-CoA (3-hidroxi-metil-glutaril CoA) reductasa (estatinas) esta indicado como terapia complementaria a medidas higiénico dietéticas para usarse en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar -HFHe- y no familiar) quienes no fueron apropiadamente controlados con una estatina en monoterapia.
Ezetimibe en monoterapia esta indicado como terapia complementaria a medidas higiénico dietéticas para su uso en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar).

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo)

Ezetimibe co-administrado con una estatina, esta indicado como terapia complementaria a medidas higiénico dietéticas para su uso en pacientes con HFHo. Los pacientes pueden además recibir otros tratamientos complementarios (por ejemplo aféresis de LDL).

Sitosterolemia Homocigota (fitosterolemia)

Ezetimibe esta indicado como terapia complementaria a medidas higiénico dietéticas para su uso en pacientes con sitosterolemia homocigota familiar.

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Ezetimibe se encuentra en una nueva clase de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción de colesterol y otros esteroides relacionados con vegetales. Ezetimibe es activo oralmente, y

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

ORIGINAL

3

PHOENIX

tiene un mecanismo de acción que difiere de otras clases de fármacos hipocolesterolemiantes (por ejemplo estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas de intercambio], fibratos y estanoles vegetales). El blanco molecular de ezetimibe es el transportador de esteroides, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que es el responsable de la captación de colesterol y fitoesteroides.

Ezetimibe se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, llevando a una disminución en el transporte de colesterol hacia el hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y juntos estos diferentes mecanismos proveen una reducción de colesterol complementaria. En estudios realizados en pacientes hipercolesterolémicos, ezetimibe inhibió un 54% la absorción intestinal de colesterol comparado con placebo.

Una serie de estudios preclínicos fueron realizados con el fin de demostrar la selectividad de ezetimibe en la inhibición de la absorción de colesterol. Ezetimibe inhibe la absorción de colesterol y no tiene ningún efecto en la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol, o vitaminas liposolubles A y D.

Estudios epidemiológicos han establecido que la morbilidad y mortalidad cardiovascular varía directamente con el nivel total de colesterol, LDL-C e inversamente con el nivel de HDL-C. El beneficio de ezetimibe en la morbi-mortalidad cardiovascular no ha sido demostrado todavía.

Farmacocinética

Absorción

Después de la administración oral, ezetimibe es absorbido rápidamente y conjugado extensamente a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimibe-glucurónido). La concentración plasmática máxima (C_{max}) se observó entre una y dos horas para ezetimibe-glucurónido y entre cuatro y doce horas para ezetimibe. La biodisponibilidad absoluta de ezetimibe no puede determinarse dado que el compuesto es virtualmente insoluble en el medio acuoso adecuado para la inyección. La ingesta concomitante de alimentos (grasos o no grasos) no tuvo efecto en la biodisponibilidad oral de ezetimibe cuando se administraron 10 mg del mismo. Ezetimibe puede ser administrado con o sin alimentos.

Distribución:

Ezetimibe y ezetimibe-glucurónido se unen a las proteínas plasmáticas en 99,7% y 88 a 92%, respectivamente.

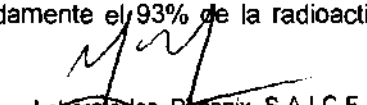
Metabolismo

Ezetimibe se metaboliza principalmente en el intestino delgado y el hígado por conjugación con derivados glucurónidos (una reacción de fase II) con la subsiguiente excreción biliar. Se ha observado un mínimo metabolismo oxidativo (una reacción de fase I) en todas las especies evaluadas.

Ezetimibe y ezetimibe-glucurónido son los principales compuestos derivados de la droga detectados en plasma, constituyendo aproximadamente 10 a 20% y 80 a 90% de la droga total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimibe como ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente de plasma, con evidencia de significativa circulación enterohepática. La vida media de ezetimibe-glucurónido es aproximadamente de 22 horas.

Eliminación

Después de la administración oral de ¹⁴C- ezetimibe (20 mg) en sujetos humanos, el ezetimibe total (ezetimibe + ezetimibe-glucurónido) representó aproximadamente el 93% de la radioactividad total en


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica I.M.P. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

4

PHOENIX

plasma. Aproximadamente el 78% y el 11% del ^{14}C - ezetimibe (20 mg) administrado se recuperó en heces y orina respectivamente durante un periodo de colección de 10 días. Después de 48 horas, no había niveles detectables de radioactividad en plasma.

Características en grupos especiales de pacientes

Pacientes pediátricos

La absorción y metabolismo de ezetimibe es similar entre niños y adolescentes (10 a 18 años) y adultos. Basados en el ezetimibe total, no hay diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No hay datos disponibles sobre la farmacocinética en la población pediátrica menor a 10 años. La experiencia clínica con pacientes pediátricos y adolescentes incluye pacientes con HFHo, HFHe o sitosterolemia.

Pacientes geriátricos

Las concentraciones en plasma de ezetimibe total fueron unas 2 veces más altas en sujetos mayores (≥ 65 años) que en sujetos jóvenes (18 a 45 años). La reducción de LDL-C y el perfil de seguridad son comparables entre los sujetos mayores y los jóvenes. Por lo tanto, no es necesario ningún ajuste de dosis en personas mayores.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste en la dosis de ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática leve (Score de Child Pugh 5 o 6). Debido a los efectos desconocidos de la mayor exposición a ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Score de Child Pugh 7 a 9) o severa (Score de Child Pugh > 9), no se recomienda ezetimibe en estos pacientes.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Sexo

Las concentraciones en plasma de ezetimibe total fueron ligeramente más altas (\leq aproximadamente 20%) en mujeres que en hombres. El perfil de seguridad y eficacia son comparables en ambos sexos. No es necesario ningún ajuste de dosis por género.

Posología y modo de administración

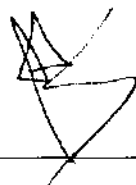
El paciente deberá ser sometido a una dieta adecuada para mejorar el perfil lipídico, antes de recibir ACOTRAL y deberá continuar con la dieta durante el tratamiento con ACOTRAL.

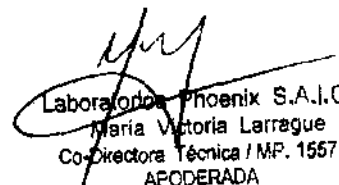
ACOTRAL debe administrarse por vía oral. La dosis recomendada de ACOTRAL es de 10 mg una vez por día. ACOTRAL puede administrarse en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Cuando ACOTRAL es agregado a una estatina para aumentar el efecto hipolipemiente, el paciente debe continuar con el tratamiento ya sea a la dosis inicial indicada para dicha estatina o para la ya establecida dosis más alta de la misma. En este contexto, las instrucciones para la correcta dosis de la estatina en particular deben ser consultadas.

Co-administración con secuestrantes de ácido biliar

La administración de la dosis de ACOTRAL deberá realizarse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácido biliar.




 Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

Pacientes geriátricos

No es necesario un ajuste de la dosis de ACOTRAL en pacientes geriátricos.

Pacientes pediátricos

El inicio del tratamiento con ACOTRAL en esta población debe hacerse bajo supervisión de un especialista. No se requiere ajuste de dosis en adolescentes ≥ 10 años (estadio de desarrollo Tanner II y superior para el sexo masculino y luego de un año de la menarca en el femenino). La experiencia clínica en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años) es limitada.

Cuando se administra simvastatina conjuntamente con ACOTRAL, debe consultarse la información para prescribir de simvastatina previamente al inicio de la terapia.

No se recomienda el uso de ACOTRAL en pacientes menores de 10 años ya que no se dispone de suficientes datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis de ACOTRAL en pacientes con insuficiencia hepática leve (Score de Child Pugh 5 – 6 puntos). El tratamiento con ACOTRAL no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Score Child Pugh 7 – 9 puntos) o severa (Score de Child Pugh > 9 puntos).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis de ACOTRAL en pacientes con insuficiencia renal.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Cuando ezetimibe es co-administrado a una estatina, favor de referirse a la información para prescribir para ese producto medicinal en particular.

El tratamiento con ezetimibe conjuntamente con una estatina esta contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

El tratamiento con ezetimibe conjuntamente con una estatina esta contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevación persistente de transaminasas hepáticas sin explicación.

Precauciones y advertencias

Cuando ezetimibe sea administrado junto con una estatina, favor referirse a la información para prescribir de dicha estatina.

Enzimas hepáticas

En estudios controlados, se observó que los pacientes que recibían ezetimibe concomitantemente con una estatina aumentaron los niveles de transaminasas hepáticas (≥ 3 veces sobre el límite superior normal). Cuando ezetimibe es co-administrado con una estatina, se deben realizar estudios de función hepática antes de iniciar el tratamiento y luego acorde a las recomendaciones para dicha estatina.



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larregue
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

6

Músculo esquelético

En la etapa post-comercialización, se reportaron casos de miopatía y rabdomiólisis. Muchos de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis estaban tomando conjuntamente una estatina. Sin embargo, fueron reportados muy raramente casos de rabdomiólisis con el uso de Ezetimibe en monoterapia y en combinación con otros agentes hipolipemiantes con conocida asociación con aumento en el riesgo de rabdomiólisis.

Si la miopatía es sospechada por la presencia de síntomas musculares o es confirmada por un nivel plasmático de CPK >10 veces sobre el límite normal, ezetimibe, cualquier estatina y cualquier otro agente antes mencionado que el paciente esté tomando debe ser inmediatamente discontinuado. Todos los pacientes que inicien tratamiento con ezetimibe deben ser advertidos del riesgo de miopatía e instruidos para reportar sin demora cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicable.

No se han llevado a cabo estudios para evaluar la capacidad para manejar y usar máquinas. Sin embargo, cuando se manejen vehículos y maquinaria, deberá tenerse en cuenta que se han reportado casos de mareos.

Pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad)

La eficacia y seguridad de ezetimibe co-administrado con simvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con HFHe fue evaluada en estudios clínicos controlados que incluyeron varones adolescentes (estadío de Tanner II o superior) y en niñas en las cuales la menarca había ocurrido al menos con año de anterioridad. En general no hubo efectos detectables en el crecimiento o en la maduración sexual en adolescentes varones y mujeres, ni ningún efecto en la duración del ciclo menstrual de las niñas. Sin embargo, los efectos de ezetimibe sobre el crecimiento y maduración sexual no se han estudiado en períodos de tratamiento superiores a las 33 semanas.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ezetimibe co-administrado con dosis de simvastatina superiores a los 40 mg diarios no fue estudiada en la población pediátrica de 10 a 17 años de edad.

Ezetimibe no fue estudiado en pacientes menores de 10 años de edad ni en niñas que no tuvieron su menarca aún.

No se ha estudiado la eficacia a largo plazo del tratamiento con ezetimibe en pacientes menores de 17 años de edad para reducir la morbilidad y la mortalidad en la adultez.

Excipientes

Los pacientes que padezcan de raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp-lactasa o mal absorción de glucosa-galactosa no deberían tomar esta medicina.

Interacciones medicamentosas

Estudios de interacciones han sido llevados a cabo solo en adultos.

En estudios preclínicos, ha sido demostrado que ezetimibe no induce las enzimas metabolizadoras del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida, o midazolam, durante la co-administración con ezetimibe. Cimetidina co-administrada con ezetimibe, no tuvo ningún efecto en la biodisponibilidad de ezetimibe.

Antiácidos: la administración concomitante de antiácidos disminuye la tasa de absorción de ezetimibe pero no tiene efecto en la biodisponibilidad de ezetimibe. Esta disminución en la tasa de absorción no es considerada clínicamente significativa.



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuye el área media bajo la curva del ezetimibe total (ezetimibe + ezetimibe-glucurónido) aproximadamente un 55%. La reducción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) puede verse disminuida debido a la co-administración de ezetimibe y colestiramina.

Fibratos: en pacientes que reciben conjuntamente ezetimibe y un fibrato, los médicos tratantes deben tener en cuenta el posible riesgo de colelitiasis y enfermedades de la vesícula biliar.

Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe ezetimibe y un fenofibrato, se debe investigar la vesícula biliar y ésta terapia debe ser discontinuada.

La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozil incrementa modestamente la concentración total de ezetimibe (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces respectivamente)

La co-administración de ezetimibe con otros fibratos no ha sido estudiada.

Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, que conduce a colelitiasis. No se puede descartar un riesgo asociado con el uso terapéutico de ezetimibe.

Estatinas: no se vieron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando ezetimibe fue co-administrado con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

Ciclosporina: Diferentes estudios han mostrado que la administración conjunta de ezetimibe y ciclosporina aumenta la exposición total a ezetimibe y/o ciclosporina. No se ha realizado un estudio controlado para evaluar el efecto de la co-administración de ciclosporina y ezetimibe en pacientes transplantados renales. Debe tenerse precaución al inicializar ezetimibe en el contexto del tratamiento con ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben ser monitoreadas en pacientes que reciben conjuntamente ezetimibe y ciclosporina.

Anticoagulantes: la administración concomitante con ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo en la disponibilidad de warfarina ni en el tiempo de protrombina en un estudio clínico. De cualquier manera, ha habido reportes post comercialización de un aumento en el RIN (Rango Internacional Normalizado) en pacientes que recibían conjuntamente ezetimibe con warfarina o fluindiona. Si se agrega ezetimibe a warfarina, u otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el RIN debe monitorearse apropiadamente.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Se realizaron estudios preclínicos, en los cuales se administraron a ratas y ratones entre 500 y 1500 mg/kg/día. Estos estudios no evidenciaron un aumento en el riesgo de neoplasias en dichos animales.

En estudios realizados *in vitro*, no se observó evidencia de mutagenicidad ni clastogenicidad.

En estudios realizados en ratas, hembras y machos, con dosis hasta 1000 mg/kg/día no se evidenció toxicidad reproductiva.

Efectos teratogénicos

No se evidenciaron efectos teratogénicos en estudios en animales.

Embarazo

Categoría C. Ezetimibe debería darse a mujeres embarazadas cuando sea claramente necesario. No hay datos clínicos sobre el uso de Ezetimibe durante el embarazo. Estudios en animales de Ezetimibe en monoterapia no han mostrado evidencia de efectos nocivos directos ni indirectos, en el desarrollo fetal, nacimiento ni desarrollo post natal.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

8

Lactancia

Ezetimibe no debería ser usado durante la lactancia. No se sabe si ezetimibe es excretado en la leche humana.

Uso en pediatría

No se observaron defectos en el crecimiento o maduración sexual en adolescentes de ambos sexos, ni ningún efecto en el ciclo menstrual con un tratamiento de 33 semanas de duración. No se realizaron estudios con ezetimibe con una duración mayor a las 33 semanas. Ezetimibe no fue estudiado en niños menores de 10 años ni en niñas que no han tenido su menarca.

Uso en ancianos

No se requiere ajuste de dosis en dicha población.

Uso en insuficiencia hepática y renal

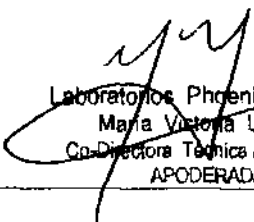
Debido a los efectos desconocidos de la mayor exposición a ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda ezetimibe en estos pacientes. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Reacciones adversas

En estudios clínicos realizados con ezetimibe solo o co-administrado con una estatina o un fenofibrato, las reacciones adversas fueron usualmente leves y transitorias.

Las frecuencias son definidas de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$).

Sistema de clasificación por órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Ezetimibe en monoterapia		
Investigaciones	Aumento de transaminasas hepáticas; aumento de CPK plasmática; aumento de gamma-glutamilttransferasa; test de función hepática anormales	Poco frecuentes
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastinales	Tos	Poco frecuentes
Alteraciones gastrointestinales	Dolor abdominal; diarrea; flatulencia	Frecuentes
	Dispepsia; reflujo gastroesofágico; náuseas	Poco frecuentes
Alteraciones en el tejido conectivo y músculo esquelético	Artralgia; espasmos musculares; dolor de cuello	Poco frecuentes
Alteraciones metabólicas y nutricionales	Disminución del apetito	Poco frecuentes
Alteraciones vasculares	Sensación de calor; hipertensión	Poco frecuentes
Alteraciones generales	Fatiga	Frecuentes


 Laboratorio Phoenix S.A.T.C.F.
 Maria Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

Sistema de clasificación por órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	Dolor de pecho, dolor	Poco frecuentes
Reacciones adversas adicionales cuando se co-administra ezetimibe con una estatina		
<i>Investigaciones</i>	Aumento de transaminasas hepáticas	Frecuentes
<i>Alteraciones del Sistema Nervioso</i>	Cefalea	Frecuentes
	Parestesia	Poco frecuentes
<i>Alteraciones gastrointestinales</i>	Boca seca; gastritis	Poco frecuentes
<i>Alteraciones en piel y tejido celular subcutáneo</i>	Prurito; rash; urticaria	Poco frecuentes
<i>Alteraciones en tejido conectivo y músculo esquelético</i>	Mialgia	Frecuentes
	Dolor de espalda; debilidad muscular; dolor en extremidades	Poco frecuentes
<i>Alteraciones generales</i>	Astenia; edema periférico	Poco frecuentes

Ezetimibe co-administrado con un fenofibrato

Alteraciones gastrointestinales: dolor abdominal (frecuente).

La tasa de incidencia (95%) para elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas hepáticas (> 3 sobre el límite normal superior) fue del 4,5% y 2,7% para fenofibrato en monoterapia y ezetimibe co-administrado con fenofibrato respectivamente, ajustado por la exposición al tratamiento. Las tasas de incidencia para colecistectomía fueron 0,6% y 1,7% para fenofibrato en monoterapia y ezetimibe co-administrado con fenofibrato respectivamente.

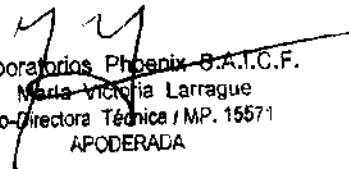
Pacientes pediátricos (10 a 17 años)

En un estudio en el cual participaron pacientes adolescentes (10 a 17 años) con hipercolesterolemia heterocigota familiar (n= 248), se observó una elevación en las transaminasas hepáticas (≥ 3 al límite superior normal) en el 3% (cuatro pacientes) con ezetimibe/simvastatina comparado con 2% (dos pacientes) con simvastatina en monoterapia; éstas figuras fueron respectivamente 2% (dos pacientes) y 0% para la elevación de CPK (≥ 10 veces por encima del límite superior normal). No se reportaron casos de miopatía.

Valores de laboratorio

En estudios clínicos controlados, la incidencia de aumento de las transaminasas hepáticas (≥ 3 sobre el límite superior del valor normal) fue similar entre ezetimibe (0,5%) y placebo (0,3%). En estudios clínicos en los cuales se co-administró ezetimibe con una estatina, la incidencia fue de 1,3% para pacientes tratados con ezetimibe junto con una estatina y 0,4% para pacientes tratados con una estatina en monoterapia. Estas alteraciones fueron por lo general asintomáticas, no asociadas a coléctasis, y volvieron a sus valores normales luego de discontinuar el tratamiento o con el tratamiento continuado.

En estudios clínicos, valores de CPK >10 veces por sobre el límite superior normal fue reportado en 4 de 1674 (0,2%) tratados con ezetimibe en monoterapia versus 1 de 786 (0,1%) pacientes a los que se les administró placebo; y en 1 de 917 (0,1%) pacientes a los que se les co-administró ezetimibe y una estatina versus 4 de 929 (0,4%) pacientes tratados con estatinas en monoterapia. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociada con ezetimibe comparado con el control (placebo o estatina).


 Laboratorios Phoenix S.A.T.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

ORIGINAL

PHOENIX

Durante la comercialización de ezetimibe se han reportado las siguientes reacciones adversas

Los siguientes eventos adversos fueron reportados durante la comercialización de ezetimibe. Debido a que estos eventos adversos han sido identificados por reportes espontáneos, su verdadera frecuencia es desconocida y no puede ser estimada.

Sistema linfático y sangre: trombocitopenia.

Sistema nervioso: mareos.

Síntomas respiratorios, torácicos y mediastinales: disnea.

Síntomas gastrointestinales: pancreatitis, constipación.

Piel y tejido celular subcutáneo: eritema multiforme.

Tejido conectivo y músculo esquelético: mialgia, miopatía/rabdomiólisis.

Generales: astenia.

Sistema inmune: hipersensibilidad, incluyendo: rash, urticaria, anafilaxis y angioedema.

Hepatobiliares: hepatitis, colelitiasis, colecistitis.

Síntomas psiquiátricos: depresión.

Sobredosificación

En estudios clínicos, la administración de ezetimibe 50 mg/día a 15 sujetos sanos durante 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue generalmente bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad luego de una única dosis de 5000 mg/kg de ezetimibe en ratas y ratones y 3000 mg/kg en perros.

Algunos casos de sobredosis fueron reportados con ezetimibe: la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas reportadas no han sido serias. En el caso de una sobredosis, deben emplearse medidas generales de sostén y tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez - Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Alejandro Posadas - Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital General de Agudos J. A. Fernández: Tel: (011) 4808-2655

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata - Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente, hasta 30 °C.

Presentaciones

Envases con 7, 10, 14, 15, 20, 30, 40, 50, 500 y 1000 comprimidos, siendo éstos dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Laboratorios Phoenix S.A.T.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

1797

ORIGINAL

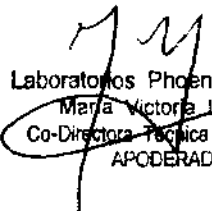
PHOENIX

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.933
Director Técnico: Dr. Omar Villanueva – Lic. en Ind. Bioquímico-Farmacéuticas
Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.
Calle (R 202) Gral. Juan Gregorio Lemos N° 2809, Los Polvorines (B1613AUE), Pcia. de Buenos Aires.
e-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: .../.../...




Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA