



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-73348025- -APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-73348025- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición DI-2020-6820-APN-ANMAT#MS, por la cual se autoriza la Especialidad Medicinal denominada SINLIP EZ / ROSUVASTATINA - EZETIMIBA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ROSUVASTATINA (COMO ROSUVASTATINA CÁLCICA 10,4 mg) 10 mg – EZETIMIBA 10 mg, aprobado bajo el Certificado N° 59.281

Que los errores detectados recaen en los rótulos, prospecto e información para el paciente autorizados.

Que dichos errores se consideran subsanables, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifíquense los errores materiales detectados en el artículo 2º de la Disposición DI-2020-6820-APN-ANMAT#MS y sustitúyanse los rótulos, por los obrantes en los documentos IF-2021-02055051-APN-DGA#ANMAT, IF-2021-02054957-APN-DGA#ANMAT, prospecto por el obrante en el documento IF-2021-02054870-APN-DGA#ANMAT e información para el paciente la obrante en el documento IF-2021-02054780-APN-DGA#ANMAT

ARTÍCULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 59.281, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente. Cumplido, archívese.

EX-2020-73348025- -APN-DGA#ANMAT

mb

**Proyecto de rótulo de envase primario**

**SINLIP® EZ  
ROSUVASTATINA 10 mg  
EZETIMIBA 10 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Lote N°:**

**Vencimiento:**

**GADOR S.A.**

IF-2020-73823368-APN-DGA#ANMAT

Página 67 de 122



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-73348025- -APN-DGA#ANMAT rótulo primario prod. SINLIP EZ.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.01.08 17:30:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.01.08 17:30:27 -03:00

## **Proyecto de rótulo de envase secundario**

**SINLIP® EZ**

**ROSUVASTATINA 10 mg**

**EZETIMIBA 10 mg**

**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**VENTA BAJO RECETA**

**Contenido: 30 comprimidos recubiertos**

**Industria Argentina**

### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Ezetimiba	10,0000 mg
Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica 10,4000 mg)	10,0000 mg
Excipientes:	
Povidona	4,0000 mg
Lactosa monohidrato	54,438 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,3120 mg
Lauril sulfato de sodio	2,0000 mg
Croscarmelosa sódica	10,0000 mg
Celactosa	20,2500 mg
Lactosa monohidrato CD	11,1000 mg
Estearato de magnesio vegetal	2,5000 mg
Opadry Y S 1 7003 blanco <sup>1)</sup>	1,8970 mg
Indigotina Laca Aluminica	0,0030 mg
Opaglos GS-2-0700 <sup>2)</sup>	0,1000 mg

IF-2020-73823368-APN-DGA#ANMAT

- 1) Compuesto por: HPMC 3 cP 0,5667 mg, HPMC 6 cP 0,5667 mg, Dióxido de titanio 0,5928 mg, PEG 400 0,1518 mg, Polisorbato 80 0,0190 mg.
- 2) Compuesto por: Goma laca 0,0684 mg, Cera blanca 0,0158 mg, Cera carnauba 0,0158 mg.

**POSOLOGIA:** Según prescripción médica.

**Vía de administración:** Oral

Lote N°:

Vencimiento:

**Conservación:** Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

**GADOR S.A.**

Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N°

**Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Nota: igual rótulo llevarán las presentaciones conteniendo 60, 90, 500 y 1000, siendo las dos últimas de uso hospitalario exclusivo.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-73348025- -APN-DGA#ANMAT rótulo secundario prod. SINLIP EZ

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.01.08 17:30:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.01.08 17:30:14 -03:00

**Proyecto de Prospecto interior del envase**

**SINLIP® EZ**  
**ROSUVASTATINA 10 mg**  
**EZETIMIBA 10 mg**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**VENTA BAJO RECETA**

**Industria Argentina**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Ezetimiba	10,0000 mg
Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica 10,4000 mg)	10,0000 mg
Excipientes:	
Povidona	4,0000 mg
Lactosa monohidrato	54,438 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,3120 mg
Lauril sulfato de sodio	2,0000 mg
Croscarmelosa sódica	10,0000 mg
Celactosa	20,2500 mg
Lactosa monohidrato CD	11,1000 mg
Estearato de magnesio vegetal	2,5000 mg
Opadry Y S 1 7003 blanco <sup>1)</sup>	1,8970 mg
Indigotina Laca Aluminica	0,0030 mg
Opaglos GS-2-0700 <sup>2)</sup>	0,1000 mg

1) Compuesto por: HPMC 3 cP 0,5667 mg, HPMC 6 cP 0,5667 mg, Dióxido de titanio 0,5928 mg, PEG 400 0,1518 mg, Polisorbato 80 0,0190 mg.

2) Compuesto por: Goma laca 0,0684 mg, Cera blanca 0,0158 mg, Cera carnauba 0,0158 mg.

IF-2020-73823368-APN-DGA#ANMAT

## **ACCION TERAPEUTICA**

Grupo farmacoterapéutico: modificadores de los lípidos; Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de los lípidos.

Código ATC: C10BA06

## **INDICACIONES**

SINLIP® EZ está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria en pacientes adultos como terapia de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con los monocomponentes administrados de forma concomitante en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados.

## **ACCION FARMACOLOGICA**

*Rosuvastatina*

### Mecanismo de acción

La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.

La rosuvastatina aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

### Efectos farmacodinámicos

Rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1 (ver Tabla 1). Rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

#### *Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb)*

Dosis	N	C-LDL	C-Total	C-HDL	TG	C-noHDL	ApoB	ApoAI
Placebo	a	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después del inicio del tratamiento y el 90% de la respuesta máxima se alcanza a las 2 semanas. La respuesta máxima se alcanza generalmente a las 4 semanas de tratamiento y se mantiene a partir de ese momento.

#### *Ezetimiba*

Ezetimiba pertenece a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Ezetimiba es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes hipocolesterolemiantes (por ejemplo, estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y estanoles de origen vegetal). La diana molecular de Ezetimiba es el transportador de

esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.

Ezetimiba se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y estos diferentes mecanismos juntos proporcionan una reducción complementaria del colesterol. La administración de Ezetimiba con una estatina es eficaz para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA.

## **FARMACOCINETICA**

### Terapia de combinación de *rosuvastatina* y Ezetimiba

El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de Ezetimiba produjo un aumento de 1,2 veces del AUC de la rosuvastatina en los sujetos hipercolesterolémicos. No es posible descartar una interacción farmacodinámica entre la rosuvastatina y la Ezetimiba, en cuanto a efectos adversos.

### *Rosuvastatina*

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%.

Distribución: la rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de

la rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

Biotransformación: la rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios *in vitro* de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y el lactónico. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina, mientras que el lactónico se considera clínicamente inactivo. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-Co A reductasa circulante se atribuye a la rosuvastatina.

Eliminación: aproximadamente un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina. Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%).

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

Linealidad: la exposición sistémica a la rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

Poblaciones especiales:

*Edad y sexo:* la edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica parece ser similar o inferior que en pacientes adultos con dislipidemia.

*Raza:* los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la Cmax en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásicos. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la Cmax.

*Insuficiencia renal:* en un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado. Los pacientes con insuficiencia renal grave ( $CrCl < 30$  ml/min) presentaron un incremento de las concentraciones plasmáticas tres veces mayor y un incremento de la concentración de metabolito N-desmetilado nueve veces mayor que el de los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en el estado de equilibrio en pacientes sometidos a hemodiálisis fueron un 50% más elevadas en comparación con voluntarios sanos.

*Insuficiencia hepática:* en un estudio llevado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existió evidencia de un aumento de la exposición a la rosuvastatina, en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron un aumento de la exposición sistémica de casi dos veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh.

No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

*Polimorfismos genéticos:* La disponibilidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina, implica a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) y/o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de exposición aumentada a la rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (AUC) a la rosuvastatina en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipado específico no está establecido en la práctica clínica, pero se recomienda una dosis diaria menor de SINLIP® EZ en los pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

*Población pediátrica:* dos estudios farmacocinéticos con rosuvastatina (administrada como comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolestolemia familiar heterocigótica de 10-17 o 6-17 años de edad (un total de 214 pacientes) demostraron que la exposición en pacientes pediátricos parece comparable o inferior que en los pacientes adultos. La exposición a rosuvastatina fue predecible con respecto a la dosis y tiempo en un período de 2 años.

### *Ezetimiba*

Absorción: tras su administración oral, Ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (Ezetimiba-glucurónido). La media de las concentraciones máximas plasmáticas (Cmax) tiene lugar entre 1 y 2 horas en el caso de Ezetimiba-glucurónido y entre 4 y 12 horas en el caso de Ezetimiba. No pudo determinarse la biodisponibilidad absoluta de Ezetimiba, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos adecuados para inyección.

La administración concomitante de alimentos (comidas con/sin alto contenido en grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de Ezetimiba. Ezetimiba puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: Ezetimiba y el complejo Ezetimiba-glucurónido se unen en un 99,7% y del 88 al 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Biotransformación: Ezetimiba se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónidos (una reacción de fase II), con excreción biliar posterior. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). Ezetimiba y el complejo Ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en plasma, representando aproximadamente del 10 al 20 % y del 80 al 90 % del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto Ezetimiba como el complejo Ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una

importante recirculación enterohepática. La semivida de Ezetimiba y del complejo Ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación: Tras la administración oral de Ezetimiba marcada con  $^{14}\text{C}$  (20 mg) a voluntarios, Ezetimiba total supuso aproximadamente el 93 % de la radioactividad total en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radioactividad administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente, a lo largo de los 10 días del periodo de recogida de muestras. A las 48 horas ya no había niveles de radioactividad detectables en plasma.

#### Poblaciones especiales

*Edad y sexo:* las concentraciones plasmáticas de Ezetimiba total son unas dos veces más altas en las personas de edad avanzada (65 años) que en las jóvenes (18 a 45 años). Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los sujetos de edad avanzada y en los jóvenes tratados con Ezetimiba. Por tanto, no se precisan ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada. Las concentraciones plasmáticas de Ezetimiba total son ligeramente más altas (aproximadamente 20 %) en las mujeres que en los hombres. Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los hombres y las mujeres tratados con Ezetimiba. Por tanto, no se necesita ajustes de dosis en función del sexo.

*Insuficiencia renal:* Tras la administración de una dosis única de 10 mg de Ezetimiba en pacientes con alteración renal grave (n=8; CrCl medio < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el valor medio del AUC de Ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n=9). No se consideró que este resultado fuera

clínicamente importante. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con alteración renal. En este estudio, otro paciente (sometido a trasplante renal y en tratamiento con múltiples medicamentos, entre ellos ciclosporina) presentó un aumento de la exposición a Ezetimiba total de 12 veces.

*Insuficiencia hepática:* Tras una dosis única de 10 mg de Ezetimiba, el valor medio del ABC de Ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con deterioro hepático leve (puntuación de Child-Pugh de 5 o 6) en comparación con los sujetos sanos. En un estudio en pacientes con deterioro hepático moderado (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) con administración repetida durante 14 días (10 mg al día), el valor medio del AUC de Ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con deterioro hepático leve. Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a Ezetimiba en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (puntuación de Child-Pugh > 9), no se recomienda SINLIP® EZ en estos pacientes.

*Población pediátrica:* las farmacocinéticas de Ezetimiba son similares en niños de 6 años de edad o mayores y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 6 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HFHo, HFH o sitosterolemia.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios en los que se administró Ezetimiba junto a estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente aquellos que se asocian típicamente a las estatinas.

Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento solo con estatinas. Esto se atribuye a interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el tratamiento concomitante. No se produjeron tales interacciones en los estudios clínicos. Se produjeron miopatías en ratas sólo después de la exposición a dosis que fueron varias veces superiores a la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel de AUC para estatinas y de 500 a 2.000 veces el nivel de AUC para los metabolitos activos).

En una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro* no se observó que Ezetimiba tuviera potencial genotóxico ni cuando se administró sola ni junto con estatinas. Los resultados de los estudios de carcinogenicidad con Ezetimiba fueron negativos.

La administración concomitante de Ezetimiba y estatinas no produjo teratogenicidad en la rata. En conejas gestantes, se observó un pequeño número de deformidades esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, reducción del número de vértebras caudales).

*Rosuvastatina:*

Los datos preclínicos muestran que de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos. No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en ERGh. Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción

farmacológica de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

### *Ezetimiba*

Los estudios en animales sobre toxicidad crónica de Ezetimiba no identificaron órganos diana para efectos tóxicos. En perros tratados con Ezetimiba (> 0,03 mg/kg/día) durante cuatro semanas, la concentración de colesterol en bilis en la vesícula se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año de duración en perros a los que se administraron dosis de hasta 300 mg/kg/día, la incidencia de colelitiasis no aumentó ni se observaron otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la relevancia de estos datos para los humanos. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de Ezetimiba.

Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de la rata macho o hembra, ni fue teratógena en la rata o el conejo, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba atravesó la barrera placentaria en la rata y la coneja gestante tratadas a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día. La administración concomitante de Ezetimiba y lovastatina produjo efectos embriofetales.

## **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**

El paciente debe seguir una dieta baja en grasas adecuada y continuar con esta dieta durante el tratamiento con SINLIP® EZ.

La dosis recomendada es de un comprimido al día. Se puede tomar con o sin alimentos.

SINLIP® EZ no es adecuado para el tratamiento inicial. El comienzo del tratamiento o el ajuste de la dosis, en caso necesario, solo se debe efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis adecuadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

SINLIP® EZ 10 mg/10 mg no es adecuado para el tratamiento de pacientes que requieran dosis de 20 mg de rosuvastatina.

SINLIP® EZ debe tomarse  $\geq 2$  horas antes o  $\geq 4$  horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

### **Población pediátrica**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de SINLIP® EZ en niños menores de 18 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

### **Uso en pacientes de edad avanzada**

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis inicial de 5 mg de rosuvastatina. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. El comienzo del tratamiento o el ajuste de la dosis, en caso necesario, solo se debe

efectuar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis apropiadas, es posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

#### Dosis en pacientes con insuficiencia renal

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse los monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina está contraindicado para cualquier dosis.

#### Dosis en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con SINLIP® EZ en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh > 9). SINLIP® EZ está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

#### Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada a rosuvastatina en pacientes de origen asiático. En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el

tratamiento inicial. Deben utilizarse los monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

#### Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina. En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor.

#### Dosis en pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina es de 5 mg. La combinación a dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. Deben utilizarse los monocomponentes para iniciar el tratamiento o para modificar la dosis.

#### Terapia concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) es mayor cuando SINLIP® EZ se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, incluidas combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir.

Siempre que sea posible, deben considerarse medicaciones alternativas, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con SINLIP® EZ. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos

medicamentos con SINLIP® EZ, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante así como los ajustes posológicos de rosuvastatina.

#### Método de administración

##### **Vía oral.**

SINLIP® EZ debe tomarse una vez al día a la misma hora del día, con o sin alimentos.

El comprimido debe tragarse entero con un trago de agua.

#### **CONTRAINDICACIONES**

- hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, Ezetimiba) o a alguno de los excipientes.
- enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- pacientes con miopatía.
- pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. En la experiencia post-comercialización con Ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. Sin embargo, se han comunicado muy raramente casos de rabdomiólisis con Ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de Ezetimiba a otros fármacos que aumentan el riesgo de rabdomiólisis. Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por el nivel de la creatinina fosfoquinasa, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Ezetimiba, cualquier estatina y cualquier otro medicamento que el paciente esté tomando de forma concomitante y que se asocie con un aumento del riesgo de rabdomiólisis. Debe advertirse a todos los pacientes que empiecen el tratamiento que comuniquen cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad a la presión o debilidad muscular.

### Efectos hepáticos

En ensayos clínicos controlados en los que se administró Ezetimiba junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas ( $\geq 3$  x límite superior normal [LSN]). Se recomienda la realización de pruebas hepáticas 3 meses después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, debe tratarse la enfermedad subyacente antes de iniciar el tratamiento con SINLIP® EZ.

Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a Ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda SINLIP® EZ en estos pacientes.

#### Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, siendo transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

#### Medida de la Creatina kinasa

No deben medirse los niveles de creatina kinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados.

Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) se debe realizar de nuevo la prueba al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si la nueva prueba confirma los valores iniciales de CK >5xLSN, no se debe iniciar el tratamiento.

#### Antes de iniciar el tratamiento

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, SINLIP® EZ debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis.

Estos factores incluyen:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- antecedentes personales o familiares de alteraciones musculares hereditarias
- antecedentes de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- abuso de alcohol
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos
- uso concomitante de fibratos.

En estos pacientes debe considerarse el riesgo del tratamiento con relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda un seguimiento clínico. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) no se debe iniciar el tratamiento.

#### *Durante el tratamiento*

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de

que los niveles de CK sean notablemente elevados (>5xLSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son < 5xLSN), debe interrumpirse el tratamiento. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatina, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina kinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de SINLIP® EZ y gemfibrozilo. Debe sopesarse cuidadosamente el beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de SINLIP® EZ con fibratos frente a los riesgos potenciales de estas combinaciones.

No debe emplearse SINLIP® EZ en pacientes con trastornos agudos, graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rhabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos graves metabólicos, endocrinos o electrolíticos; o convulsiones no controladas).

### Ácido fusídico

SINLIP® EZ no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rhabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación. Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de SINLIP® EZ y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

### Raza

Los estudios farmacocinéticos con rosuvastatina muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos.

#### *Inhibidores de la proteasa*

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso SINLIP® EZ en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de SINLIP® EZ en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis.

#### *Enfermedad pulmonar intersticial*

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

#### *Diabetes Mellitus*

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC>30kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8% en rosuvastatina y un 2,3% en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

#### Fibratos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ezetimiba cuando se administra junto con fibratos.

Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo SINLIP® EZ y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse.

#### Anticoagulantes

Si se añade SINLIP® EZ a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente.

Ciclosporina: Contraindicado.

### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de SINLIP® EZ en niños menores de 18 años, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

### Enfermedad hepática y alcohol

SINLIP® EZ debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

### **Interacciones con otras drogas**

*Ciclosporina:* durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos. La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

SINLIP® EZ está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina.

En un estudio, la administración de una dosis única de 10 mg de Ezetimiba a ocho pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min y en tratamiento estable con ciclosporina, produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) del AUC media para Ezetimiba total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n=17) que estaba recibiendo únicamente Ezetimiba. En un estudio diferente, se encontró en un paciente con trasplante renal y alteración renal grave que recibía ciclosporina y otros medicamentos, una exposición a Ezetimiba total 12 veces superior a la encontrada en sujetos control que estaban

recibiendo únicamente Ezetimiba. En un estudio cruzado de 2 periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de Ezetimiba durante 8 días y una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7, resultó en un aumento medio del 15 % en el AUC de ciclosporina (intervalo del 10 % de descenso al 51 % de aumento), en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de Ezetimiba y ciclosporina sobre la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal.

### **Combinaciones no recomendadas**

*Inhibidores de la proteasa:* aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la C<sub>max</sub>. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina. La combinación no es adecuada para la terapia inicial.

La iniciación del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, solo debe realizarse con los monocomponentes y tras fijar las dosis adecuadas es posible el cambio a la combinación de dosis fijas de la dosis adecuada.

*Inhibidores de proteínas transportadoras:* la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de SINLIP® EZ con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía.

*Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol:* la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la  $C_{max}$  y el AUC de la rosuvastatina.

La administración concomitante con gemfibrozilo aumentó modestamente las concentraciones totales de Ezetimiba (aproximadamente 1,7 veces)

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa entre rosuvastatina y fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. La administración concomitante con fenofibrato aumentó modestamente las concentraciones totales de Ezetimiba (aproximadamente 1,5 veces).

Fenofibrato y otros fibratos aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos.

En pacientes que están recibiendo fenofibrato y Ezetimiba, los médicos deben conocer el posible riesgo de colelitiasis y enfermedad de la vesícula biliar. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo Ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse. No se ha estudiado la coadministración de Ezetimiba con otros fibratos. Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colelitiasis. En estudios en animales, algunas veces Ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero no en todas las especies. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de Ezetimiba.

Ácido fusídico: el riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico.

### **Otras interacciones**

Antiácidos: la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto

se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

La administración simultánea de antiácidos redujo la tasa de absorción de Ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante.

Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC<sub>0-t</sub> y una disminución del 30% de la C<sub>max</sub> de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450: los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

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

Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

La administración concomitante de Ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en doce varones adultos sanos. Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaron Ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si se añade SINLIP® EZ a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico, o a fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

En estudios de interacción clínica, Ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

**Colestiramina:** La administración simultánea de colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (AUC) de Ezetimiba total (Ezetimiba + Ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55 %. Es posible que el incremento en la reducción del colesterol-lipoproteína de baja densidad (C-LDL) que se produciría al añadir Ezetimiba a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción.

**Estatinas:** No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes cuando Ezetimiba se administró junto con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

**Otros medicamentos:** De acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes entre rosuvastatina y digoxina.

En estudios de interacción clínica, Ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida o midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de Ezetimiba cuando se administraron concomitantemente.

**Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también tabla debajo):** Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria se ajustará de modo que no sea probable que la exposición

prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

**Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; en orden decreciente de magnitud ) en los ensayos clínicos publicados**

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina *
Ciclosporina 75 mg a 200 mg, 2 vez al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Simeprevir 150 mg 1 vez al día, 7 días	10 mg, dosis única	↑ 2,8 veces
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 vez al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	↑ 2,7 veces
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 2,6 veces
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 2,3 veces
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg, una vez al día, 7 días	↑ 2,2 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2 vez al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 vez al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces

Dronedarona 400 mg 2 vez al día	No disponible	↑1,4 veces
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑1,4 veces **
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔
Silimarina 140 mg 3 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↔
Fenofibrato 67 mg 3 vez al día, 7 días	10 mg, 7 días	↔
Rifampicina 450 mg 1 vez al día, 7 días	20 mg, dosis única	↔
Ketoconazol 200 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↔
Fluconazol 200 mg 1 vez al día, 11 días	80 mg, dosis única	↔
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20%
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47%
Regorafenib 160 mg, OD (una vez al día), 14 días	5 mg, dosis única	↑3,8 veces

\*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia.

El aumento se indica como "↑", sin cambios como "↔", disminución como "↓".

\*\*Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa

La combinación no es adecuada para la terapia inicial. El tratamiento inicial o el ajuste de la dosis, si es necesario, sólo debe realizarse con los monocomponentes y, después de establecer las dosis adecuadas, es posible el cambio a la combinación a dosis fija de la resistencia adecuada.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

SINLIP® EZ está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

### Embarazo

*Rosuvastatina:*

Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con SINLIP® EZ, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

*Ezetimiba:*

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

Los estudios en animales sobre el uso de Ezetimiba en monoterapia no han demostrado efectos lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal.

Lactancia

*Rosuvastatina:*

La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana.

*Ezetimiba:*

Los estudios en ratas han demostrado que Ezetimiba se excreta en la leche materna.

Se desconoce si Ezetimiba se elimina en la leche materna.

Fertilidad

No hay ensayos clínicos disponibles sobre los efectos de Ezetimiba sobre la fertilidad en humanos. Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho y hembra.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de SINLIP® EZ sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de rosuvastatina y/o Ezetimiba sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de Ezetimiba al día en monoterapia a 2.396 pacientes, con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas fueron por lo general leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre Ezetimiba y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre Ezetimiba y placebo.

Según los datos disponibles, en los ensayos clínicos se trataron 1.200 pacientes con una combinación de rosuvastatina y Ezetimiba. Como se ha notificado en la bibliografía publicada, los acontecimientos adversos más frecuentes relativos al tratamiento combinado de rosuvastatina y Ezetimiba en los pacientes

hipercolesterolémicos son aumento de las transaminasas hepáticas, problemas gastrointestinales y dolor muscular. Son reacciones adversas conocidas de los principios activos. no se puede descartar una interacción farmacodinámica entre la rosuvastatina y la Ezetimiba, en cuanto a efectos adversos.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muy raros ( $< 1/10.000$ ); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación órgano sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia <sup>2</sup>		Trombocitopenia <sup>5</sup>
Trastornos del sistema inmunológico			reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema <sup>2</sup>		hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxis y angioedema) <sup>5</sup>
Trastornos endocrinos	diabetes mellitus <sup>1,2</sup>				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito <sup>3</sup>			
Trastornos psiquiátricos					depresión <sup>2,5</sup>
Trastornos del sistema nervioso	cefalea <sup>2,4</sup> , mareos <sup>2</sup>	parestesia <sup>4</sup>		polineuropatía <sup>2</sup> , pérdida de memoria <sup>2</sup>	neuropatía periférica <sup>2</sup> , Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas) <sup>2</sup> mareo <sup>5</sup> ; parestesia <sup>5</sup>
Trastornos vasculares		sofocos <sup>3</sup> ; hipertensión <sup>3</sup>			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos <sup>3</sup>			

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	estreñimiento <sup>2</sup> , náusea <sup>2</sup> , dolor abdominal <sup>2,3</sup> , diarrea <sup>3</sup> , flatulencia <sup>3</sup>	dispepsia <sup>3</sup> ; reflujo gastroesofágico <sup>3</sup> ; náusea <sup>3</sup> ; sequedad de boca <sup>4</sup> ; gastritis	pancreatitis <sup>2</sup>		diarrea <sup>2</sup> , pancreatitis <sup>5</sup> , estreñimiento <sup>5</sup>
<b>Trastornos hepato biliares</b>			aumento de las transaminasas hepáticas <sup>2</sup>	icteria <sup>2</sup> , hepatitis <sup>2</sup>	hepatitis <sup>5</sup> , colelitiasis <sup>5</sup> , colecistitis <sup>5</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		prurito <sup>2,4</sup> , exantema <sup>2,4</sup> , urticaria <sup>2,4</sup>			síndrome de Stevens-Johnson <sup>2</sup> , eritema multiforme <sup>5</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	mialgia <sup>2,4</sup>	artralgia <sup>3</sup> ; espasmos musculares <sup>3</sup> ; dolor en el cuello <sup>3</sup> ; dolor de espalda <sup>4</sup> ; debilidad muscular <sup>4</sup> ; dolor en las extremidades <sup>4</sup>			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				hematuria <sup>2</sup>	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>				ginecomastia <sup>2</sup>	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	astenia <sup>2</sup> , fatiga <sup>3</sup>	dolor en el pecho <sup>3</sup> , dolor <sup>3</sup> , astenia <sup>4</sup> ; edema periférico <sup>4</sup>			edema <sup>2</sup> , astenia <sup>5</sup>
<b>Exploraciones complementarias</b>	aumento de la ALT y/o AST <sup>4</sup>	aumento de la ALT y/o AST <sup>3</sup> ; aumento de la CPK en sangre <sup>3</sup> ; aumento de la gamma-glutamyltransferasa <sup>3</sup> ; análisis de función hepática anormal <sup>3</sup>			

1 La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, historia de hipertensión) – para rosuvastatina.

2 Perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina basado en los datos de los estudios clínicos y una amplia experiencia posterior a la comercialización.

3 La Ezetimiba en monoterapia. Se observaron reacciones adversas en los pacientes tratados con Ezetimiba (N = 2.396) y una mayor incidencia que en los tratados con el placebo (N = 1.159).

4 La Ezetimiba coadministrada con una estatina. Se observaron reacciones adversas en los pacientes que recibieron Ezetimiba coadministrada con una estatina (N = 11.308) y una mayor incidencia que con la estatina administrada como monoterapia (N = 9.361).

5 Reacciones adversas adicionales de Ezetimiba notificadas en la experiencia posterior a la comercialización. Dado que estas experiencias adversas se han identificado a partir de informes espontáneos, se desconocen sus verdaderas frecuencias y no es posible estimarlas.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente.

*Efectos renales:* se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en <1% de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un menor incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento. Hasta la fecha, en el análisis de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización no se ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la nefropatía aguda o progresiva.

Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

*Efectos sobre el músculo esquelético:* se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (>5xLSN), se deberá interrumpir el tratamiento.

*Efectos hepáticos:* como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido

número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

***Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:***

- Disfunción sexual
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo

La frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg.

***Valores de laboratorio***

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST  $\geq 3$  x LSN, consecutivas) fue similar con Ezetimiba (0,5 %) y con placebo (0,3 %). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con Ezetimiba junto con una estatina fue del 1,3% y del 0,4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK  $> 10$  x LSN en 4 de 1.674 (0,2 %) pacientes a los que se les administró Ezetimiba sola frente a 1 de 786 (0,1 %) pacientes a los que se les administró placebo y de 1 de 917 (0,1 %) pacientes a los

que se les administró Ezetimiba y una estatina frente a 4 de 929 (0,4 %) pacientes a los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a Ezetimiba en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola).

#### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia de SINLIP® EZ en niños menores de 18 años de edad no se ha establecido.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.htm](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.htm) y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o telefónicamente al 0800-220-2273.

#### **SOBREDOSIFICACION**

No hay datos publicados sobre sobredosis con rosuvastatina.

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis con rosuvastatina.

En ensayos clínicos, la administración de Ezetimiba a 15 sujetos sanos a dosis de 50 mg/día 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 tras dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de Ezetimiba en la rata y el ratón y dosis de 3.000 mg/kg en el perro.

Se han comunicado unos pocos casos de sobredosis con Ezetimiba: la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas comunicadas no han sido graves.

Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

*“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:*

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

**Optativamente otros centros de intoxicaciones”.**

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

## **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 30, 60, 90, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

**“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

### **Gador S.A.**

Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Tel: 4858-9000.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N°

Fecha de última revisión: \_\_/\_\_\_\_



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-73348025- -APN-DGA#ANMAT prospecto prod. SINLIP EZ.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 41 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.01.08 17:30:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.01.08 17:30:01 -03:00

**Información para el paciente**

**SINLIP® EZ**  
**ROSUVASTATINA 10 mg**  
**EZETIMIBA 10 mg**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**VENTA BAJO RECETA**

**Contenido: 30 comprimidos recubiertos**

**Industria Argentina**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Ezetimiba	10,0000 mg
Rosuvastatina (como Rosuvastatina cálcica 10,4000 mg)	10,0000 mg
Excipientes:	
Povidona	4,0000 mg
Lactosa monohidrato	54,438 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,3120 mg
Lauril sulfato de sodio	2,0000 mg
Croscarmelosa sódica	10,0000 mg
Celactosa	20,2500 mg
Lactosa monohidrato CD	11,1000 mg
Estearato de magnesio vegetal	2,5000 mg
Opadry Y S 1 7003 blanco <sup>1)</sup>	1,8970 mg
Indigotina Laca Aluminica	0,0030 mg

IF-2020-73823368-APN-DGA#ANMAT

Opaglos GS-2-0700 <sup>2)</sup>

0,1000 mg

- 1) Compuesto por: HPMC 3 cP 0,5667 mg, HPMC 6 cP 0,5667 mg, Dióxido de titanio 0,5928 mg, PEG 400 0,1518 mg, Polisorbato 80 0,0190 mg.
- 2) Compuesto por: Goma laca 0,0684 mg, Cera blanca 0,0158 mg, Cera carnauba 0,0158 mg.

Su médico le ha prescrito SINLIP<sup>®</sup> EZ. Antes de empezar a tomar este medicamento, lea la siguiente información detenidamente. La misma tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna duda sobre SINLIP<sup>®</sup> EZ, consulte a su médico. Este medicamento se le ha prescrito solo a Usted, y no deberá compartirlo con otras personas, ya que puede ser perjudicial. Si presenta efectos adversos consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no incluidos en esta información.

### **Contenido del prospecto**

1. ¿Qué es SINLIP<sup>®</sup> EZ y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar SINLIP<sup>®</sup> EZ?
3. ¿Cómo tomar SINLIP<sup>®</sup> EZ?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SINLIP<sup>®</sup> EZ

#### **1. ¿Qué es SINLIP<sup>®</sup> EZ y para que se utiliza?**

**SINLIP<sup>®</sup> EZ** contiene dos principios activos diferentes en un comprimido recubierto con película. Uno de los principios activos es rosuvastatina, que pertenece al grupo de medicamentos denominados estatinas, el otro principio activo es ezetimiba.

SINLIP<sup>®</sup> EZ es un medicamento que se utiliza en pacientes adultos para reducir los niveles elevados de colesterol, el colesterol "malo" (colesterol LDL) y unas sustancias grasas llamadas triglicéridos que circulan en la sangre. Además, SINLIP<sup>®</sup> EZ eleva las concentraciones del colesterol "bueno" (colesterol HDL). Este medicamento actúa reduciendo el colesterol de dos maneras: reduce el colesterol

IF-2020-73823368-APN-DGA#ANMAT

que se absorbe en el tubo digestivo así como el colesterol producido por el propio organismo.

Para la mayoría de las personas, los niveles elevados de colesterol no afectan a cómo se sienten ya que no producen ningún síntoma. No obstante, si no se trata, los depósitos grasos pueden acumularse en las paredes de los vasos sanguíneos y estrecharlos. Algunas veces, estos vasos sanguíneos estrechados pueden bloquearse cortando así el suministro de sangre al corazón o el cerebro, lo que provocaría un ataque al corazón o un infarto cerebral. Al reducir los niveles de colesterol, se puede reducir su riesgo de tener un ataque al corazón, un infarto cerebral u otros problemas de salud relacionados.

Este medicamento se usa en pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol únicamente con la dieta. Mientras toma este medicamento debe seguir una dieta reductora del colesterol. Su médico puede recetarle SINLIP® EZ si ya está tomando rosuvastatina y ezetimiba al mismo nivel de dosis.

Este medicamento no le ayuda a perder peso.

## **2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar SINLIP® EZ?**

### **No tome SINLIP® EZ si:**

- es alérgico a la rosuvastatina, al ezetimiba o a alguno de los demás componentes de este medicamento,
- tiene enfermedad hepática,
- tiene problemas renales graves,
- tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados (miopatía),
- está tomando un medicamento llamado ciclosporina (utilizado por ejemplo, tras un trasplante de órgano),
- está embarazada o en periodo de lactancia. Si se queda embarazada mientras esté tomando SINLIP® EZ, deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con este medicamento empleando un método anticonceptivo apropiado.

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriormente mencionadas (o no está seguro), consulte a su médico.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar SINLIP® EZ si:

- tiene problemas renales,
- tiene problemas hepáticos,
- tiene dolores y calambres musculares repetidos o injustificados, un historial personal o familiar de problemas musculares o un historial previo de problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para disminuir los niveles de colesterol. Informe a su médico inmediatamente si tiene dolores o calambres musculares injustificados, especialmente si presenta malestar general o fiebre. Informe también a su médico o farmacéutico si presenta debilidad muscular constante,
- es de origen asiático (por ejemplo, japonés, chino, filipino, vietnamita, coreano o indio). Su médico debe establecer la dosis adecuada para usted,
- si toma medicamentos para tratar infecciones, incluyendo VIH (virus del SIDA) o hepatitis C, como por ejemplo lopinavir/ritonavir y/o atazanavir o simeprevir,
- tiene insuficiencia respiratoria grave,
- toma otros medicamentos llamados fibratos para disminuir el colesterol,
- ingiere regularmente grandes cantidades de alcohol,
- su glándula tiroides no funciona correctamente (hipotiroidismo),
- es mayor de 70 años, (ya que su médico debe elegir la dosis adecuada de SINLIP® EZ para usted).
- está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento llamado ácido fusídico (un medicamento para la infección bacteriana) por vía oral o inyectable. La combinación de ácido fusídico y SINLIP® EZ puede producir problemas musculares graves (rabdomiólisis).

Si se encuentra en alguna de estas situaciones mencionadas anteriormente (o no está seguro): consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar cualquier dosis de este medicamento.

En un número reducido de personas, las estatinas pueden afectar al hígado. Esto se detecta mediante una sencilla prueba que detecta niveles aumentados de enzimas hepáticas en la sangre. Por esta razón, su médico normalmente le realizará análisis de sangre (prueba de la función hepática) durante del tratamiento con este medicamento. Es importante que vaya al médico para realizarse los análisis.

Mientras esté tomando este medicamento su médico le vigilará estrechamente si padece diabetes o tiene riesgo de presentar diabetes. Probablemente, tendrá riesgo de desarrollar diabetes si presenta niveles altos de azúcar y grasas en sangre, tiene sobrepeso y tiene la presión arterial elevada.

#### **Niños y adolescentes**

- No se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

#### **Otros medicamentos y SINLIP® EZ**

- Comunique a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.
- Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
- Ciclosporina (empleado por ejemplo tras un trasplante de órgano para evitar el rechazo del órgano trasplantado. El efecto de la rosuvastatina aumenta con su uso conjunto). **No tome SINLIP® EZ si está tomando ciclosporina.**
- Anticoagulantes, como p. ej., warfarina, acenocumarol o fluindiona (sus efectos anticoagulantes y el riesgo de hemorragia pueden aumentar mientras se toma junto con este medicamento), o clopidogrel.
- Otros medicamentos para disminuir el colesterol llamados fibratos, que también corrigen los niveles de triglicéridos en sangre (p. ej., gemfibrozilo y otros fibratos). El efecto de la rosuvastatina aumenta cuando se usa gemfibrozilo junto a este medicamento.

- Colestiramina (un medicamento para bajar el colesterol), porque afecta a la forma en la que la ezetimiba funciona.
- Cualquiera de los siguientes medicamentos utilizados para tratar las infecciones víricas, incluyendo infección por VIH o hepatitis C, solos o en combinación: ritonavir, lopinavir, atazanavir, simeprevir, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, velpatasvir, grazoprevir, elbasvir, glecaprevir, pibrentasvir.
- Tratamientos para la indigestión que contengan aluminio y magnesio (utilizados para neutralizar el ácido del estómago, ya que reducen el nivel de rosuvastatina en plasma). Este efecto se puede mitigar tomando este tipo de medicamentos 2 horas después de la rosuvastatina.
- Eritromicina (un antibiótico). El efecto de la rosuvastatina disminuye con su uso conjunto.
- Ácido fusídico. Si tiene que tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana, deberá interrumpir temporalmente la toma de este medicamento. Su médico le indicará cuándo puede volver a tomar de forma segura SINLIP® EZ. La toma de este medicamento junto con ácido fusídico puede ocasionar raramente debilidad, dolor o sensibilidad musculares (rabdomiólisis).
- Un anticonceptivo oral (la píldora). Los niveles de hormonas sexuales que se absorben de la píldora están aumentados.
- Terapia de reemplazo hormonal (aumento de los niveles de hormonas en la sangre).
- Regorafenib (indicado para tratar el cáncer).
- Si acude a un hospital o recibe tratamiento para otra enfermedad, dígame al personal médico que está tomando SINLIP® EZ.

### **Embarazo y lactancia**

No tome SINLIP® EZ si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Si se queda embarazada mientras esté tomando este medicamento, deje de tomarlo inmediatamente e informe a su

médico. Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con este medicamento.

No tome SINLIP® EZ si está en periodo de lactancia, ya que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

No se espera que este medicamento interfiera con su capacidad para conducir o usar maquinaria. Sin embargo, algunas personas pueden sentir mareos después de tomar este medicamento. Si se encuentra mareado, no conduzca ni use maquinaria.

### **3. ¿Cómo tomar SINLIP® EZ?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Debe seguir manteniendo una dieta baja en colesterol y haciendo ejercicio mientras tome SINLIP® EZ.

La dosis diaria recomendada para adultos es un comprimido recubierto con película.

#### **Tome SINLIP® EZ una vez al día.**

Puede tomarlo a cualquier hora del día, junto con o sin alimentos. Trague cada comprimido entero con agua.

Tome su medicamento a la misma hora cada día.

Este medicamento no es adecuado para iniciar un tratamiento. El inicio del tratamiento o los ajustes de las dosis, en caso necesario, solo deben realizarse tomando los principios activos por separado, y una vez ajustadas las dosis adecuadas ya es posible cambiar a la dosis apropiada de SINLIP® EZ .

#### **Controles regulares de los niveles de colesterol**

Es importante que acuda a su médico regularmente para realizarse controles del colesterol, con objeto de comprobar que sus niveles de colesterol se han normalizado y se mantienen en niveles apropiados.

IF-2020-73823368-APN-DGA#ANMAT

**Si toma más SINLIP® EZ del que debe**

Póngase en contacto con su médico o con el servicio de urgencias del hospital más cercano ya que puede necesitar asistencia médica.

*"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:*

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

**Optativamente otros centros de intoxicaciones".**

**Si olvidó tomar SINLIP® EZ**

No se preocupe, omita la dosis olvidada y tome la siguiente dosis programada a la hora prevista. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Si interrumpe el tratamiento con SINLIP® EZ**

Consulte a su médico si quiere interrumpir el tratamiento con este medicamento. Sus niveles de colesterol pueden aumentar otra vez si deja de tomar este medicamento.

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

**4. Posibles efectos adversos**

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

Es importante que conozca cuáles pueden ser estos efectos adversos.

**Deje de tomar SINLIP® EZ y busque asistencia médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:**

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**

Reacciones alérgicas como hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, las cuales pueden causar dificultad en la respiración y para tragar, síndrome de enfermedad similar al lupus (que incluye erupción cutánea, trastornos de las articulaciones y efectos en las células sanguíneas) y rotura muscular.

Dolores y calambres musculares injustificados que duran más de lo esperado. En raras ocasiones, esto puede convertirse en un daño muscular potencialmente mortal conocido como rabdomiólisis, lo que conduce a malestar general, fiebre e insuficiencia renal.

**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):**

Úlceras o ampollas en la piel, boca, ojos y genitales. Estos podrían ser signos del síndrome de Stevens-Johnson (una reacción alérgica potencialmente mortal que afecta a la piel y a las membranas mucosas).

**Otros efectos adversos**

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

- Dolor de cabeza;
- Estreñimiento;
- Malestar general;
- Dolor muscular;
- Debilidad;
- Mareo;
- Diabetes. Esto es más probable si tiene altos los niveles de azúcar y lípidos en sangre, sobrepeso y su tensión arterial elevada. Su médico le controlará mientras esté tomando este medicamento;
- Dolor de estómago;
- Diarrea;
- Flatulencia (exceso de gas en el tracto intestinal);
- Sentirse cansado;
- Niveles altos en algunos resultados de análisis de sangre de la función hepática (transaminasas).

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)**

- Erupción cutánea, picazón, urticaria;
- Niveles altos en algunos resultados de análisis de sangre de la función muscular (Test de la Creatina Kinasa);
- Tos;
- Indigestión;
- Ardor de estómago;
- Dolor en las articulaciones;
- Espasmos musculares;
- Dolor en el cuello;
- Disminución del apetito;
- Dolor;
- Dolor en el pecho;
- Sofocos;
- Tensión arterial alta;
- Sensación de hormigueo;
- Sequedad de boca;
- Inflamación de estómago;
- Dolor de espalda;
- Debilidad muscular;
- Dolor en los brazos y en las piernas;
- Hinchazón, especialmente de las manos y los pies.

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)**

- Inflamación del páncreas, que provoca un dolor intenso de estómago que puede extenderse a la espalda;

- Reducción de los niveles de plaquetas sanguíneas.

**Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)**

- Ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos);
- Inflamación del hígado (hepatitis);
- Trazas de sangre en la orina;
- Lesión de los nervios de las piernas y brazos (como entumecimiento);
- Pérdida de memoria;
- Aumento del tamaño de las mamas en hombres (ginecomastia).

**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

- Dificultad para respirar;
- Edema (hinchazón);
- Alteraciones del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas;
- Disfunción sexual;
- Depresión;
- Problemas respiratorios incluyendo tos persistente y/o dificultad para respirar o fiebre;
- Lesiones en los tendones;
- Debilidad muscular constante;
- Cálculos o inflamación de la vesícula biliar (que puede causar dolor abdominal náuseas, vómitos).

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas: Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite

IF-2020-73823368-APN-DGA#ANMAT

una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

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

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

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de SINLIP® EZ**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

No utilice este medicamento si el envase está dañado.

Ud. puede tomar SINLIP® EZ hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome SINLIP® EZ luego de la fecha de vencimiento.

**“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

#### **Gador S.A.**

Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Tel: 4858-9000.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N°

Fecha de última revisión: \_\_/\_\_\_\_



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-73348025- -APN-DGA#ANMAT informacion para el paciente prod. SINLIP EZ

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.01.08 17:29:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.01.08 17:29:45 -03:00