



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

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

RESOLUCIÓN N° 3652

BUENOS AIRES, 23 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021974-10-8 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma KLONAL S.R.L., solicita la aprobación de una nueva presentación de venta tipo multiempaque o kit o pack con cambio de nombre y modificación de prospectos para las Especialidades Medicinales LIPOVASTATIN KLONAL / ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10mg - 20mg, Certificado N° 48.262 y SINTEROL / EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 10mg, Certificado N° 51.841.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N° 855/89 y 857/89 de la Ex-subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para nueva presentación en cuanto a empaque conjunto de 2 (dos) especialidades medicinales ya autorizados



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

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

DISPOSICIÓN N° **3652**

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

Que 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.

Que a fojas 110, 111 y 112 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.: 1490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. –Autorízase a la firma KLONAL S.R.L., titular de las Especialidades Medicinales denominadas LIPOVASTATIN KLONAL / ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10mg – 20mg, Certificado



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

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

DISPOSICIÓN N° 3652

Nº 48.262 y SINTEROL / EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 10mg, Certificado Nº 51.841, para su utilización la nueva presentación de venta Multiempaque, Kit o Pack, que se denominará SINTEROL DUO 10/10 y SINTEROL DUO 10/20, en envases conteniendo: 30 comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 30 comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 10mg.- Envases conteniendo: 60 comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 60 comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 10mg.- Envases conteniendo: 500 (UHE) comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 500 (UHE) comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 10mg., Uso Hospitalario Exclusivo.- Envases conteniendo: 1000 (UHE) comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 1000 (UHE) comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 10mg., Uso Hospitalario Exclusivo.- Envases conteniendo: 30 comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 30 comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 20mg.- Envases conteniendo: 60 comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 60 comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 20mg.- Envases conteniendo: 500 (UHE) comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 500 (UHE) comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 20mg., Uso Hospitalario Exclusivo.- Envases conteniendo: 1000 (UHE) comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 1000 (UHE)



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

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

RESOLUCIÓN N° 3652

para la venta individualmente, con un nombre que refleja la asociación y rótulos y prospectos que incluye a los ya autorizados la posología específica para la indicación que se propone: SINTEROL DUO está indicado frente a la falla terapéutica de la monoterapia con Atorvastatina o Ezetimibe, o para reducir la dosis diaria de Atorvastatina, con mantenimiento de los resultados terapéuticos. Los pacientes deben realizar una dieta para disminuir los niveles de colesterol. Tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (APO B) y triglicéridos en pacientes hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) y en la dislipemia mixta (tipos Fredrickson II a y II b). SINTEROL DUO está también indicado en la reducción del colesterol total, del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, como adyuvante a otros tratamientos hipocolesteromiantes (ej.: aféresis de LDL) o en caso de no disponer de estos tratamientos.



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

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

DISPOSICIÓN N° **3652**

comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 20mg., Uso Hospitalario Exclusivo.-

ARTICULO 2°. -Autorízase el texto de los Anexos de Autorización de Modificación los cuales pasan a formar parte integrante de la presente disposición y los que deberán agregarse a los Certificados Nros.: 48.262 y 51.841 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTÍCULO 3°. -Acéptanse para el Multiempaque kit o pack los rótulos de fojas 50 a 61 y los prospectos de fojas 63 a 75, 76 a 88 y 89 a 101, que integran el Anexo de Autorización de Modificaciones de la presente, las fojas 50 a 51 y 56 a 57, para los rótulos y de fojas 63 a 75, para los prospectos.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese Departamento de Registro a sus efectos, Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con el Anexo de Autorización de Modificación junto con los proyectos de prospectos protocolizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-021974-10-8

DISPOSICION N°:

**3652**

js

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



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

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3652**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.262 y de acuerdo a lo solicitado por la firma KLONAL S.R.L., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: LIPOVASTATIN KLONAL / ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10mg – 20mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6367/99, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-000591-99-2.-

DATO NUEVO A INCORPORAR A LO YA AUTORIZADO	DETALLE DE NUEVA AUTORIZACIÓN
Nueva Presentación – tipo multiempaque o kit o pack.	Envases conteniendo: 30 comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 30 comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 10mg.- Envases conteniendo: 60 comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 60 comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 10mg.- Envases conteniendo: 500 (UHE) comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 500 (UHE) comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 10mg., Uso Hospitalario Exclusivo.- Envases conteniendo: 1000 (UHE)

U.



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

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

	comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 1000 (UHE) comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 10mg., Uso Hospitalario Exclusivo.- Envases conteniendo: 30 comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 30 comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 20mg.- Envases conteniendo: 60 comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 60 comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 20mg.- Envases conteniendo: 500 (UHE) comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 500 (UHE) comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 20mg., Uso Hospitalario Exclusivo.- Envases conteniendo: 1000 (UHE) comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 1000 (UHE) comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 20mg., Uso Hospitalario Exclusivo.-
Cambio de Nombre.	SINTEROL DUO 10/10.- SINTEROL DUO 10/20.-
Cambio de rótulos y prospectos.	Rótulos de fs. 50 a 61, corresponde desglosar de fs. 50 a 51 y 56 a 57. Prospectos de fs. 63 a 75, 76 a 88 y 89 a 101, corresponde desglosar de fs. 63 a 75.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a KLONAL S.R.L., titular del certificado de Autorización N° 48.262 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....días, del mes.....de

**23 MAY 2011**

2011

Expediente N° 1-0047-0000-021974-10-8

DISPOSICION N°

**3652**

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



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

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3652**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.841 y de acuerdo a lo solicitado por la firma KLONAL S.R.L., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7848/04, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-013304-03-7.-

DATO IDENTIFICATORIO NUEVO A INCORPORAR A LO YA AUTORIZADO	DETALLE DE NUEVA AUTORIZACIÓN
Nueva Presentación – tipo multiempaque o kit o pack	Envases conteniendo: 30 comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 30 comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 10mg.- Envases conteniendo: 60 comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 60 comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 10mg.- Envases conteniendo: 500 (UHE) comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 500 (UHE) comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 10mg., Uso Hospitalario Exclusivo.- Envases conteniendo: 1000 (UHE) comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 1000 (UHE) comprimidos recubiertos de





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

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

	Atorvastatin de 10mg., Uso Hospitalario Exclusivo.- Envases conteniendo: 30 comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 30 comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 20mg.- Envases conteniendo: 60 comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 60 comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 20mg.- Envases conteniendo: 500 (UHE) comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 500 (UHE) comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 20mg., Uso Hospitalario Exclusivo.- Envases conteniendo: 1000 (UHE) comprimidos de Ezetimibe de 10mg más 1000 (UHE) comprimidos recubiertos de Atorvastatin de 20mg., Uso Hospitalario Exclusivo.-
Cambio de Nombre.	SINTEROL DUO 10/10.- SINTEROL DUO 10/20.-
Cambio de rótulos y prospectos.	Rótulos de fs. 50 a 61, corresponde desglosar de fs. 50 a 51 y 56 a 57. Prospectos de fs. 63 a 75, 76 a 88 y 89 a 101, corresponde desglosar de fs. 63 a 75.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a KLONAL S.R.L., titular del certificado de Autorización N° 51. 841 en la Ciudad de Buenos Aires, a los **23 MAY 2011** días, del mes .....de 2011.

Expediente N° 1-0047-0000-021974-10-8

DISPOSICION N°

**3652**

*W. Orsingher*  
**Dr. OTTO A. ORSINGER**  
**SUB-INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**

3652



**SINTEROL DUO 10/10**  
**SINTEROL DUO 10/20**

Ezetimibe 10 mg / Atorvastatina 10 mg  
Ezetimibe 10 mg / Atorvastatina 20 mg

Comprimidos/Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

**FÓRMULA:**

**SINTEROL DUO 10/10**

Cada comprimido de Ezetimibe contiene:

Ezetimibe 10,0 mg

Excipientes: Lactosa 59,00 mg, Celulosa microcristalina 45,00 mg; Croscarmelosa sódica 8,00 mg; Povidona 2,50 mg; Lauril sulfato de sodio 4,00 mg; Laca aluminica amarillo de quinoleína 0,05 mg, Estearato de magnesio 1,45 mg.

Cada comprimido recubierto de Atorvastatina contiene:

Atorvastatina 10,0 mg

Excipientes: Carbonato de calcio 2,15 mg, Ludipres 135 mg, Talco 6 mg, Croscarmelosa sódica 6 mg, Estearato de magnesio 3 mg, Opadry II 7,54 mg, Laca aluminica azul 0,02 mg, Agua purificada 30,72 mg.

**KLONAL S.R.L.**  
Leonardo Iannello  
Farmaceutico

Director Tecnico

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

3652



Presentaciones:

**Sinterol duo 10/20:**

Sistema multiempaque conteniendo 30 comprimidos de 10 mg de ezetimibe y 30 comprimidos recubiertos de 20 mg de atorvastatina.

Sistema multiempaque conteniendo 60 comprimidos de 10 mg de ezetimibe y 60 comprimidos recubiertos de 20 mg de atorvastatina.

Sistema multiempaque conteniendo 500 comprimidos de 10 mg de ezetimibe y 500 comprimidos recubiertos de 20 mg de atorvastatina.

Sistema multiempaque conteniendo 1000 comprimidos de 10 mg de ezetimibe y 1000 comprimidos recubiertos de 20 mg de atorvastatina.

Estas 2 últimas presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15°C y 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL, AL ABRIGO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

**Ezetimibe: Certificado N°: 51841**

**Atorvastatina: Certificado N°: 48262**

Elaborada y distribuida por LABORATORIOS KLONAL S.R.L.

Lamadrid 802 (1878) Quilmes - Buenos Aires.

Director Técnico: Leonardo P. Iannello. Farmacéutico.



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

KLONAL S.R.L.  
Leonardo Iannello  
Farmacéutico

Director Técnico

3652

**SINTEROL DUO 10/10**

Ezetimibe 10 mg / Atorvastatina 10 mg

Comprimidos/Comprimidos recubiertos

Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta

**FÓRMULA:**

Cada comprimido de Ezetimibe contiene:

Ezetimibe 10,0 mg

Excipientes: Lactosa 59,00 mg, Celulosa microcristalina 45,00 mg; Croscarmelosa sódica 8,00 mg; Povidona 2,50 mg; Lauril sulfato de sodio 4,00 mg; Laca aluminica amarillo de quinoleína 0,05 mg, Estearato de magnesio 1,45 mg.

Cada comprimido recubierto de Atorvastatina contiene:

Atorvastatina 10,0 mg

Excipientes: Carbonato de calcio 2,15 mg, Ludipres 135 mg, Talco 6 mg, Croscarmelosa sódica 6 mg, Estearato de magnesio 3 mg, Opadry II 7,54 mg, Laca aluminica azul 0,02 mg, Agua purificada 30,72 mg.

Posología: Ver prospecto interno.

**KLONAL S.R.L.**  
Leonardo Iannello  
Farmaceutico  
Director Tecnico

**KLONAL S.R.L.**  
Nicolás A. Scavender  
GERENTE GENERAL

3652



Presentaciones:

**Sinterol duo 10/10:**

Sistema multiempaque conteniendo 30 comprimidos de 10 mg de ezetimibe y 30 comprimidos recubiertos de 10 mg de atorvastatina.

Sistema multiempaque conteniendo 60 comprimidos de 10 mg de ezetimibe y 60 comprimidos recubiertos de 10 mg de atorvastatina.

Sistema multiempaque conteniendo 500 comprimidos de 10 mg de ezetimibe y 500 comprimidos recubiertos de 10 mg de atorvastatina.

Sistema multiempaque conteniendo 1000 comprimidos de 10 mg de ezetimibe y 1000 comprimidos recubiertos de 10 mg de atorvastatina.

Estas 2 últimas presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15°C y 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL, AL ABRIGO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

**Ezetimibe: Certificado N°: 51841**

**Atorvastatina: Certificado N°: 48262**

Elaborada y distribuida por LABORATORIOS KLONAL S.R.L.

Lamadrid 802 (1878) Quilmes - Buenos Aires.

Director Técnico: Leonardo P. Iannello. Farmacéutico.

KLONAL S.R.L.  
Leonardo Iannello  
Farmacéutico  
Director Técnico

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

3652

61



**SINTEROL DUO 10/10**  
**SINTEROL DUO 10/20**

Ezetimibe 10 mg / Atorvastatina 10 mg  
Ezetimibe 10 mg / Atorvastatina 20 mg

Comprimidos/Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

**FÓRMULA:**

**SINTEROL DUO 10/10**

Cada comprimido de Ezetimibe contiene:

Ezetimibe 10,0 mg

Excipientes: Lactosa 59,00 mg, Celulosa microcristalina 45,00 mg; Croscarmelosa sódica 8,00 mg; Povidona 2,50 mg; Lauril sulfato de sodio 4,00 mg; Laca alumínica amarillo de quinoleína 0,05 mg, Estearato de magnesio 1,45 mg.

Cada comprimido recubierto de Atorvastatina contiene:

Atorvastatina 10,0 mg

Excipientes: Carbonato de calcio 2,15 mg, Ludipres 135 mg, Talco 6 mg, Croscarmelosa sódica 6 mg, Estearato de magnesio 3 mg, Opadry II 7,54 mg, Laca alumínica azul 0,02 mg, Agua purificada 30,72 mg.

**KLONAL S.R.L.**  
Leonardo Iannello  
Farmaceutico

Director Tecnico

**KLONAL S.R.L.**  
Nicolás A. Santoro  
GERENTE GENERAL

3652

62



## SINTEROL DUO 10/20

Cada comprimido de Ezetimibe contiene:

Ezetimibe 10,0 mg

Excipientes: Lactosa 59,00 mg, Celulosa microcristalina 45,00 mg; Croscarmelosa sódica 8,00 mg; Povidona 2,50 mg; Lauril sulfato de sodio 4,00 mg; Laca aluminica amarillo de quinoleína 0,05 mg, Estearato de magnesio 1,45 mg.

Cada comprimido recubierto de Atorvastatina contiene:

Atorvastatina 20,0 mg

Excipientes: Carbonato de calcio 4,3 mg, Ludipres 270 mg, Talco 12 mg, Croscarmelosa sódica 12 mg, Estearato de magnesio 6 mg, Opadry II 9,92 mg, Laca rojo punzó 4R 22% 1,25 mg, Agua purificada 47,85 mg.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipocolesterolemia.

CODIGO ATC: Ezetimibe: C10AX09 - Atorvastatina: C10AA05

## INDICACIONES:

SINTEROL DUO está indicado frente a la falla terapéutica de la monoterapia con atorvastatina o ezetimibe, o para reducir la dosis diaria de atorvastatina, con mantenimiento de los resultados terapéuticos. Los pacientes deben realizar una dieta para disminuir los niveles de colesterol. Tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (APO B) y triglicéridos en pacientes hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) y en la dislipemia mixta (tipos Fredrickson II a y II b). SINTEROL DUO está también indicado en la reducción del colesterol total, del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, como adyuvante a otros tratamientos hipocolesteromiantes (ej.: aféresis de LDL) o en caso de no disponer de estos tratamientos.

KLONAL S.R.L.  
Nicolás A. [Signature]  
GERENTE GENERAL

KLONAL S.R.L.  
Leonardo Iannello  
Farmaceutico

Director Técnico

3652



## FARMACOLOGÍA:

### Ezetimibe

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

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

### Atorvastatina

Atorvastatin es un agente sintético reductor de lípidos. Inhibidor competitivo y selectivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y velocidad-limitante de la biosíntesis del colesterol.

La droga y sus metabolitos son farmacológicamente activos, siendo el hígado el centro de acción y el principal sitio de síntesis del colesterol y clearance de LDL. La dosis se relaciona con la reducción del LDL-colesterol más que con la concentración sistémica.

## FARMACOCINÉTICA:

### Ezetimibe

#### Absorción:

Tras su administración por vía oral, ezetimibe es absorbido rápidamente y transformado extensamente por conjugación en un glucurónido fenólico con actividad farmacológica

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

KLONAL S.R.L.  
Leonardo Iannello  
Farmacéutico

Director Técnico



3652



(glucurónido de ezetimibe). El glucurónido de ezetimibe alcanza el promedio de concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub>) en una a dos horas, y el ezetimibe en cuatro a doce horas. No se puede determinar la biodisponibilidad absoluta del ezetimibe por ser éste prácticamente insoluble en medios acuosos apropiados para ser inyectados. La administración concomitante de alimentos (altos en grasas o sin grasas) no tuvo ningún efecto sobre la biodisponibilidad del ezetimibe administrado por vía oral en forma de comprimidos.

#### Distribución:

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

#### Metabolismo:

El ezetimibe es metabolizado principalmente en el intestino delgado y en hígado por conjugación con el ácido glucurónico (una reacción de fase 11) y después es excretada con la bilis. En todas las especies estudiadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase 1). El ezetimibe y el glucurónido de ezetimibe son las principales formas del medicamento que se detectan en el plasma; constituyen 10 a 20% y 80 a 90%, respectivamente, del total en el plasma. Ambas formas son eliminadas lentamente del plasma, con indicios de un reciclamiento enterohepático significativo. La semivida del ezetimibe y de su glucurónido es de 22 horas aproximadamente.

#### Eliminación:

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

#### **Características en grupos especiales de pacientes:**

##### Niños:

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

##### Pacientes de edad avanzada:

Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son aproximadamente el doble en los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) que en pacientes más jóvenes (de 18 a 45 años). La disminución del C-LDL y el perfil de seguridad son similares en los de edad

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

KLONAL S.R.L.  
Leonardo Iannello  
Farmaceutico

Director Tecnico

avanzada y en los jóvenes tratados con ezetimibe, por lo que no es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

#### Insuficiencia hepática:

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

#### Insuficiencia renal:

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

#### Sexo:

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

#### Raza:

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

#### **Atorvastatina**

Después de su administración oral es rápidamente absorbido y la concentración plasmática ocurre entre 1 y 2 horas después de la ingesta. La biodisponibilidad absoluta es del 12% y la actividad inhibitoria sistémica de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente un 30%. La comida disminuye la velocidad un 25% y el grado de absorción un 9%, pero el área bajo la curva es similar cuando se administra con o sin comidas.

El volumen medio de distribución de la droga llega a 565 litros aproximadamente. Se une un 98% a las proteínas del plasma. La relación plasma-sangre es de 0.25. Según estudios realizados a ratas, Atorvastatin es excretado en la leche materna.

Alrededor del 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es atribuida a los metabolitos activos. Los diversos informes sugieren la importancia del citocromo P-450 3a 4 en el metabolismo de Atorvastatin, consistente con el aumento de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin en humanos después de la administración concomitante con

KLONAL S.R.L.  
Nicolas A. Geronzi  
GERENTE CLINICAL

KLONAL S.R.L.  
Leonardo Iannello  
Farmaceutico  
Director Tecnico



Eritromicina.

La droga y sus metabolitos son eliminados primeramente en la bilis luego de su metabolismo hepático y/o extrahepático, pero Atorvastatin no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática es de 14 horas. Alrededor del 2 % de la dosis de Atorvastatin se recupera en orina.

### POSOLOGÍA:

Hipercolesterolemia (heterocigoto familiar y no familiar) y dislipemia mixta (Fredrickson) tipos Ila y IIb): la dosis inicial recomendada es de 10 mg de atorvastatina y 10 mg de ezetimibe una vez al día. Sinterol duo debe ser administrado en una sola toma diaria en cualquier momento del día, antes o después de la comida. El comprimido de atorvastatina, y el de ezetimibe deben ingerirse en la misma toma. Una dosis de Sinterol duo está compuesto por un comprimido de atorvastatina y uno de ezetimibe. El tratamiento debe adecuarse a la respuesta individual y al objetivo terapéutico. Después de iniciar el tratamiento y durante la titulación de la dosis, los niveles plasmáticos de lípidos deben controlarse cada 2 a 4 semanas para realizar el ajuste de dosis. Dado que el objetivo terapéutico es reducir los niveles de LDL se recomienda utilizar la concentración de LDL como dato previo al inicio del tratamiento y como valor control de la respuesta terapéutica. Solo en casos en que no se dispone de la concentración de LDL, puede utilizarse como dato el nivel de colesterol total. En aquellos pacientes sin respuesta adecuada a la dosis de 20 mg diarios de atorvastatina, debe iniciarse el tratamiento directamente con Sinterol duo 10/20. En los pacientes con respuesta inadecuada a la dosis de 10 mg diarios de ezetimibe como monoterapia, el tratamiento deberá iniciarse con Sinterol duo 10/10.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: en estos casos, Sinterol duo se utiliza como tratamiento adjunto a otros para disminuir la concentración plasmática de lípidos (ej.: aféresis de LDL) o cuando estos no pudieran utilizarse o no estuvieran disponibles.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

### CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad reconocida a cualquiera de los componentes de este medicamento o a otras estatinas. No administrar a pacientes con enfermedad hepática activa, alcoholismo crónico o con valores elevados de enzimas hepáticas (transaminasas), de origen desconocido, hasta 3 veces el límite normal.

Embarazo: SINTEROL DUO está contraindicado durante el embarazo.

La administración de SINTEROL DUO a mujeres en edad fértil se realizará sólo cuando sea altamente improbable el embarazo y luego de informar debidamente sobre los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente quedara embarazada, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato.

Lactancia: SINTEROL DUO está contraindicado durante la lactancia. Como una pequeña cantidad de las estatinas se excreta en la leche y es posible la aparición de reacciones adversas en el lactante, las mujeres bajo tratamiento con SINTEROL DUO no deben amamantar a sus niños.

KLONAL S.R.L.  
Niccolò A. Iannello  
GERENTE GENERAL

KLONAL S.R.L.  
Leonardo Iannello  
Farmaceutico

Director Tecnico

**ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:****Ezetimibe**

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

**Insuficiencia hepática:** Debido a que no se conocen los efectos del incremento de la exposición a ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, no se recomienda el empleo de SINTEROL DUO en estos pacientes.

**Atorvastatina****Función Hepática:**

Los test de función hepática deberán realizarse previamente al inicio del tratamiento con SINTEROL DUO, continuándolos periódicamente durante el desarrollo del mismo. Los pacientes que desarrollen niveles aumentados de transaminasas deberán ser monitoreados hasta el retorno de los niveles normales. Cuando se observe incremento persistente de hasta 3 veces el límite normal de GTO o GTP, será necesario consultar con el médico para reducir la dosis o bien interrumpir la terapia.

**Efectos Musculoesqueléticos:**

Los pacientes deberán informar a su médico si sintieran dolores musculares sin causa aparente, o debilidad muscular con malestar general y/o fiebre. Puede tratarse de miopatía, con aumento en la fotocreatinquinasa. Si estos niveles elevados persistiesen, deberá interrumpirse la terapia. La clase de droga del tipo del Atorvastatin aumenta el riesgo de miopatía, especialmente cuando se administra simultáneamente con ciclosporina, eritromicina, niacina, derivados de ácido fibrótico o antifúngicos azólicos. Por ello, se tendrá que evaluar previamente los riesgos sobre beneficios al indicar Atorvastatin en concomitancia con los mencionados anteriormente, monitoreando cuidadosamente al paciente en caso de utilizar alguno de estos tratamientos combinados.

**Cuadro agudo de miopatía:**

El tratamiento con este medicamento se suspenderá si cualquier paciente presenta un cuadro agudo de miopatía o que tenga un factor predispuesto al desarrollo de insuficiencia renal a rabdomiolisis (infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones severas metabólicas, endócrinas o de electrolitos, crisis convulsivas no controladas).

**Empleo en Pediatría:**

La efectividad y seguridad de SINTEROL DUO en niños no ha sido establecida aún. Existen muy pocos estudios al respecto que no han reportado anomalías clínicas y/o biológicas.

**Empleo en Ancianos:**

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin en los pacientes geriátricos (mayores de 65 años) son del 40% para  $C_{m\acute{a}x}$  y 30% para AUC.

**Pacientes con insuficiencia Renal:**

**KLONAL S.R.L.**  
Nicolás A. Spitzlander  
GERENTE GENERAL

**KLONAL S.R.L.**  
Leonardo Iannello  
Farmaceutico  
Director Tecnico



La insuficiencia renal, no es necesario ajustar las dosis en esta clase de pacientes.

Pacientes en Hemodiálisis:

La hemodiálisis no incrementa el clearance de Atorvastatin por la extensa unión de la droga a las proteínas plasmáticas. De todas maneras, no se han realizado estudios fehacientes en pacientes con enfermedad renal en estado final.

Pacientes con Insuficiencia Hepática:

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin aumentan aproximadamente 16 veces para Cmáx y 11 veces para AUC en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica. Este medicamento se utilizará con precaución en pacientes bebedores de grandes cantidades de alcohol.

**INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS:**

**Ezetimibe**

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

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

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

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

Fibratos: La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozil aumentó las concentraciones de ezetimibe total (ezetimibe+ezetimibe-glucurónido) aproximadamente 1,5- y 1,7- veces, respectivamente; no obstante, estas elevaciones no se consideran clínicamente significativas. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimibe administrado con fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, dando lugar a coleditiasis. En un ensayo preclínico en perros, ezetimibe incrementó el colesterol en la bilis vesicular. Aunque se desconoce si este hallazgo preclínico es aplicable a los humanos, no se recomienda la administración combinada de ezetimibe con fibratos hasta que se estudie su uso en pacientes.

Otras interacciones:

Ciclosporina:

En pacientes con trasplante renal que tenían una depuración de la creatinina mayor de 50 ml/min bajo una dosificación estable de ciclosporina, una sola dosis de 10 mg de ezetimibe

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

**KLONAL S.R.L.**  
Leonardo Iannello  
Farmaceutico  
Director Tecnico

3652



aumentó 3.4 veces (rango: 2.3 a 7.9 veces) el promedio de AUC de ezetimibe total en comparación con un grupo testigo de personas sanas de otro estudio.

**Atorvastatina**

Ciclosporina, derivados de Ácido Fólico, Eritromicina, Antifúngicos azólicos y Niacina: la clase de droga del tipo del Atorvastatina aumenta el riesgo de miopatía, especialmente cuando se administra simultáneamente con ciclosporina, eritromicina, niacina, derivados de ácido fólico o antifúngicos azólicos.

Antiácidos: La concomitancia entre Atorvastatina y suspensiones orales de antiácidos que contienen hidróxidos de magnesio y aluminio disminuye las concentraciones plasmáticas aproximadamente un 35%, aunque no se altera la reducción del LDL-colesterol.

Antipirina: Atorvastatin no afecta la farmacocinética de la antipirina.

Colestiramina: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina son del 25% aproximadamente cuando ocurre concomitancia con colestiramina, pero los efectos sobre los lípidos se incrementan cuando se administra cada droga separadamente.

Digoxina: Los pacientes en terapia con digoxina deberán ser monitoreados, puesto que la concomitancia entre ambas aumenta las concentraciones plasmáticas de estado estable de la digoxina un 20%.

Anticonceptivos Orales: Anticonceptivos que contienen nerotindrona y etinilestradiol suministrados en simultaneidad con Atorvastatina, aumentaron los valores de AUC para ambas hormonas mencionadas entre un 20% y un 30% respectivamente.

Cimetidina y Warfarina: no se observaron interacciones clínicamente significativas.

Otras interacciones:

El jugo de pomelo contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo típico de jugo de pomelo (250 ml al día) es mínimo (aumento de 13% de la actividad inhibitora de la reductasa de la HMG-CoA en el plasma, medida por el AUC) y no tiene ninguna importancia clínica. Sin embargo, las cantidades muy grandes de jugo de pomelo (más de un litro al día) aumentan significativamente la actividad inhibitora de la reductasa de la HMG-CoA en el plasma.

**ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:**

La coadministración de ezetimibe y una estatina, puede producir aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas, en estudios clínicos controlados la incidencia fue del 1.2 % en los pacientes. Esos aumentos fueron generalmente asintomáticos, no se asociaron con colestasis, y retornaron a los valores basales al suspender el tratamiento.

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

KLONAL S.R.L.  
Leonardo Iannello  
Farmaceutico  
Director Tecnico



## CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE FERTILIDAD

### Ezetimibe

Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad y desarrollo: En estudios de dos años realizados en ratones y ratas, ezetimibe no fue carcinogénico. En una serie de pruebas in vivo e in vitro ezetimibe no resultó genotóxico. Las combinaciones de ezetimibe con atorvastatina, simvastatina, pravastatina o lovastatina no demostraron genotoxicidad en una serie de ensayos in vivo e in vitro.

Ezetimibe no afectó la fertilidad de las ratas machos o hembras. Ezetimibe no fue teratogénico en ratas o conejos y no afectó el desarrollo prenatal o posnatal. La administración concomitante de ezetimibe y estatinas no fue teratogénica en ratas. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas (fusión esternal, fusión de las vértebras caudales, reducción en el número de vértebras caudales) cuando ezetimibe (1000 mg/kg;  $\geq 146$  veces la exposición humana a 10 mg diarios en base al AUC 0-24 h de ezetimibe total) se administró en combinación con lovastatina 12,5 y 25 mg/kg, simvastatina 5 y 10 mg/kg, pravastatina (25 y 50 mg/kg) o atorvastatina (5, 25 y 50 mg/kg). La exposición a la forma farmacológicamente activa de la estatina varió de 1.4 (atorvastatina) a 547 (lovastatina) veces la exposición humana a 10 mg diarios (simvastatina o atorvastatina) ó 20 mg diarios (lovastatina y pravastatina), en base al AUC<sub>0-24 h</sub>.

### Atorvastatina

En dosis dadas en ratas de hasta 63 veces mayor que la dosis más elevada para humanos, Atorvastatin demostró no ser carcinogénico. En dosis dadas en ratones de hasta 250 veces mayor que la dosis más alta para humanos, se demostró una incidencia mayor de adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras. Estudios realizados en ratas y en ratones con drogas químicamente similares a Atorvastatin, informaron tumores en dosis dadas entre 12 y 125 veces más altas que las clínicamente recomendadas en humanos, siempre sobre la base de mg/Kg de peso corporal.

En 4 Tests in vitro con y sin activación metabólica y en un ensayo in vivo, Atorvastatin no demostró potencial mutagénico o clastogénico.

El test de Ames con Salmonella typhimurium y Escherichia coli fue negativo.

No se han reportado efectos adversos sobre la fertilidad ni la reproducción en ratas.

Atorvastatin no ha causado efectos adversos sobre el esperma o parámetros espermáticos, ni sobre la histopatología de órganos reproductores en perros que recibieron dosis de hasta 120mg/kg durante 24 meses.

## EMBARAZO Y LACTANCIA

### Ezetimibe

Uso durante el embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la droga durante el embarazo. Los estudios realizados en animales a los que se administró ezetimibe

**KLONAL S.R.L.**  
Nicolás A. González  
GERENTE GENERAL

**KLONAL S.R.L.**  
Leonardo Iannello  
Farmaceutico  
Director Técnico



solo, no indican efectos nocivos directos o indirectos en lo que respecta a gestación, desarrollo fetal/embrionario, parto o desarrollo posnatal. No obstante se recomienda precaución cuando se prescriba la droga a una mujer durante la gestación. Cuando ezetimibe se administró en combinación con lovastatina, simvastatina, pravastatina o atorvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios de desarrollo embrionario-fetal en ratas gestantes. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas.

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

### Atorvastatina

No se recomienda el uso de este medicamento en mujeres embarazadas ni en quienes estén amamantando.

### REACCIONES ADVERSAS:

#### Ezetimibe

##### Trastornos gastrointestinales:

Dolor abdominal, diarrea.

##### Trastornos generales:

Fatiga, cuadro gripal.

##### Trastornos musculares o del tejido conjuntivo:

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

##### Trastornos cutáneos y subcutáneos:


Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y erupción.

Cuando se administró ezetimibe con una estatina se observó: cefalea, fatiga, dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, náuseas, incremento de GTP, GTO, mialgia.

### Atorvastatina

En general Atorvastatina es bien tolerado, siendo leves y transitorias las reacciones adversas informadas.

Las reacciones más frecuentes fueron: dolor abdominal, constipación, flatulencia, dispepsia. Las reacciones ocurridas durante estudios realizados sin evaluación de causa, fueron iguales o menores al 2%: edema facial, fiebre, rigidez cervical, reacción de fotosensibilidad, edema generalizado, gastroenteritis, colitis, vómitos, gastritis, sequedad bucal, hemorragia rectal, esofagítis, eructos, glositis, úlcera bucal, anorexia, estomatitis, dolor biliar, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, hemorragia gingival, úlcera gástrica, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática, neumonía, disnea, asma, epistaxis, somnolencia, amnesia, hiperemocionalidad, neuropatía periférica, tortícolis, parálisis facial, hiperkinesia, alteraciones del sueño, falta de coordinación, calambres musculares, miastenia, miositis, tenosinovitis, prurito, dermatitis de contacto, piel seca, acné, urticaria, eczema, seborrea,

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

  
**KLONAL S.R.L.**  
 Leonardo Iannello  
 Farmaceutico  
 Director Técnico



3652

72



úlceras de piel, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, epidermitis, hemorragia vaginal, aumento de frecuencia urinaria, litiasis renal, albuminuria, menorragia, nefritis, incontinencia urinaria, ambliopía, tinnitus, alteraciones de la refracción, sordera, ojo rojo, parosmia, pérdida del gusto, disgeusia, palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, flebitis, arritmia, hiperglicemia, gota, aumento del peso corporal, hipoglicemia, aumento de fosfocreatinquinasa, anemia, petequias, equimosis, linfadenopatía, trombocitopenia.

#### **SOBREDOSIFICACION Y TRATAMIENTO:**

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

#### **CONSERVACIÓN:**

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

#### **PRESENTACIONES:**

##### **Sinterol duo 10/10:**

Sistema multiempaque conteniendo 30 comprimidos de 10 mg de ezetimibe y 30 comprimidos recubiertos de 10 mg de atorvastatina.

Sistema multiempaque conteniendo 60 comprimidos de 10 mg de ezetimibe y 60 comprimidos recubiertos de 10 mg de atorvastatina.

Sistema multiempaque conteniendo 500 comprimidos de 10 mg de ezetimibe y 500 comprimidos recubiertos de 10 mg de atorvastatina.

Sistema multiempaque conteniendo 1000 comprimidos de 10 mg de ezetimibe y 1000 comprimidos recubiertos de 10 mg de atorvastatina.

Estas 2 últimas presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

##### **Sinterol duo 10/20:**

Sistema multiempaque conteniendo 30 comprimidos de 10 mg de ezetimibe y 30 comprimidos recubiertos de 20 mg de atorvastatina.

Sistema multiempaque conteniendo 60 comprimidos de 10 mg de ezetimibe y 60 comprimidos recubiertos de 20 mg de atorvastatina.

Sistema multiempaque conteniendo 500 comprimidos de 10 mg de ezetimibe y 500 comprimidos recubiertos de 20 mg de atorvastatina.

Sistema multiempaque conteniendo 1000 comprimidos de 10 mg de ezetimibe y 1000 comprimidos recubiertos de 20 mg de atorvastatina.

Estas 2 últimas presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

**KLONAL S.R.L.**  
Nicolás A. Serrano  
GERENTE GENERAL

**KLONAL S.R.L.**  
Leonardo Iannello  
Farmaceutico

Director Tecnico

3652

73



**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

**Ezetimibe: Certificado N°: 51841**

**Atorvastatina: Certificado N°: 48262**

Elaborada y distribuida por LABORATORIOS KLONAL S.R.L.  
Lamadrid 802 (1878) Quilmes - Buenos Aires.  
Director Técnico: Leonardo P. Iannello. Farmacéutico.

Fecha de última revisión:

KLONAL S.R.L.  
Leonardo Iannello  
Farmaceutico  
*[Signature]*  
Director Técnico

*[Signature]*  
KLONAL S.R.L.  
Nicolas A. Santander  
GERENTE GENERAL

*[Signature]*