



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-4189-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIR
Lunes 20 de Mayo de 2019

Referencia: EX-2018-51436744-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-51436744-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REDUSTEROL DUO / EZETIMIBE - SIMVASTATINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 20 mg; COMPRIMIDOS, EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 40 mg; aprobada por Certificado N° 52.379.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y N° 4/13.

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° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada REDUSTEROL DUO / EZETIMIBE - SIMVASTATINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS; EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 20 mg; COMPRIMIDOS, EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 40 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en documentos: Rótulo 10 mg/10 mg: IF-2019-36199019-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 10 mg/40 mg: IF-2019-36199260-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 10 mg/40 mg: IF-2019-36199511-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-36200390-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-36200390-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.379, en el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido archívese.

EX-2018-51436744-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.05.20 09:33:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.20 08:34:06 -0300



PROYECTO DE RÓTULO

REDUSTEROL DÚO EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 10 mg Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: Envase conteniendo 15 comprimidos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Ezetimibe	10,000 mg
Simvastatina	10,000 mg

Excipientes: lactosa CD, povidona K30, ácido cítrico anhidro, butilhidroxianisol, crospovidona, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, c.s.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

A temperatura ambiente desde 15° C hasta 30° C.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CERTIFICADO N°: 52.379

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n esquina Calle 8, Departamento de Pocitos, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n esquina Calle 8, Departamento de Pocitos, Provincia de San Juan.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 30 comprimidos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-36199019-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 16 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-51436744- MONTE VERDE - Rotulos 10 mg-10 mg - Certificado N°52379

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.16 11:07:35 -03'00'

Monica Cristina Aguaviva
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.16 11:07:36 -03'00'



PROYECTO DE RÓTULO

REDÚSTEROL DÚO EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 20 mg Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: Envase conteniendo 15 comprimidos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Ezetimibe	10,000 mg
Simvastatina	20,000 mg

Excipientes: lactosa CD, povidona K30, ácido cítrico anhidro, butilhidroxianisol, crospovidona, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, c.s.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

A temperatura ambiente desde 15° C hasta 30° C.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CERTIFICADO N°: 52.379

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n esquina Calle 8, Departamento de Pocitos, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n esquina Calle 8, Departamento de Pocitos, Provincia de San Juan.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 30 comprimidos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-36199260-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 16 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-51436744- MONTE VERDE - Rotulos 10 mg-20 mg - Certificado N°52379

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.16 11:08:03 -03'00'

Monica Cristina Aguaviva
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.16 11:08:04 -03'00'



PROYECTO DE RÓTULO

REDUSTEROL DÚO EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 40 mg Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: Envase conteniendo 15 comprimidos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Ezetimibe	10,000 mg
Simvastatina	40,000 mg

Excipientes: lactosa CD, povidona K30, ácido cítrico anhidro, butilhidroxianisol, crospovidona, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, c.s.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

A temperatura ambiente desde 15° C hasta 30° C.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CERTIFICADO N°: 52.379

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n esquina Calle 8, Departamento de Pocitos, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n esquina Calle 8, Departamento de Pocitos, Provincia de San Juan.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 30 comprimidos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-36199531-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 16 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-51436744- MONTE VERDE - Rotulos 10 mg-40 mg - Certificado N°52379.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.16 11:08:33 -03'00'

Monica Cristina Aguaviva
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.16 11:08:34 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO

REDUSTEROL DÚO

EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 10 mg

EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 20 mg

EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 40 mg

Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de Ezetimibe 10 mg – Simvastatina 10 mg, contiene:

Ezetimibe	10,000 mg
Simvastatina	10,000 mg

Excipientes: lactosa CD, povidona K30, ácido cítrico anhidro, butilhidroxianisol, crospovidona, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, c.s.

Cada comprimido de Ezetimibe 10 mg – Simvastatina 20 mg, contiene:

Ezetimibe	10,000 mg
Simvastatina	20,000 mg

Excipientes: lactosa CD, povidona K30, ácido cítrico anhidro, butilhidroxianisol, crospovidona, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, c.s.

Cada comprimido de Ezetimibe 10 mg – Simvastatina 40 mg, contiene:

Ezetimibe	10,000 mg
Simvastatina	40,000 mg

Excipientes: lactosa CD, povidona K30, ácido cítrico anhidro, butilhidroxianisol, crospovidona, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, c.s.

ACCION TERAPÉUTICA

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa en combinación con otro fármaco modificador de los lípidos.

Código ATC: C10BA02

INDICACIONES

Prevención de acontecimientos cardiovasculares

REDUSTEROL DÚO está indicado para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA), estén o no previamente tratados con una estatina.

Hipercolesterolemia

REDUSTEROL DÚO está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o hiperlipidemia mixta cuando el uso de un producto en combinación se considera adecuado:

- Pacientes no controlados adecuadamente con una estatina sola.
- Pacientes ya tratados con una estatina y ezetimibe.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH)

REDUSTEROL DÚO está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con HoFH. Los pacientes también pueden recibir tratamientos complementarios (p. ej., aféresis de lipoproteínas de baja densidad [LDL]).

FARMACOLOGÍA

REDUSTEROL DÚO es un hipolipemiante que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y esteroides vegetales relacionados, e inhibe la síntesis endógena del colesterol.

Mecanismo de acción

REDUSTEROL DÚO

El colesterol plasmático se deriva de la absorción intestinal y de la síntesis endógena. REDUSTEROL DÚO contiene ezetimibe y simvastatina, dos compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. REDUSTEROL DÚO reduce las cifras elevadas de colesterol total (C-total), C-LDL, apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-no HDL) y aumenta el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) a través de la doble inhibición de la absorción y la síntesis del colesterol.

Ezetimibe inhibe la absorción intestinal del colesterol. El blanco molecular de ezetimibe es el transportador de esteroles Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.

Ezetimibe se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, dando lugar a una disminución del transporte de colesterol intestinal al hígado.

Después de la ingestión oral, simvastatina, que es una lactona inactiva, se hidroliza en el hígado a la correspondiente forma activa β -hidroxiácido que tiene una potente actividad para inhibir la HMG-CoA reductasa (3 hidroximetilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso inicial y limitante de la velocidad en la biosíntesis del colesterol. Simvastatina reduce las concentraciones normales y elevadas del C-LDL. Las LDL se forman a partir de las proteínas de muy baja densidad (VLDL) y son catabolizadas predominantemente a través del receptor de alta afinidad LDL. El mecanismo del efecto reductor de LDL de simvastatina puede implicar tanto la reducción de la concentración del colesterol de las VLDL (C-VLDL) como la inducción del receptor de las LDL, lo que produce una disminución de la producción y un aumento del catabolismo del C-LDL. La apolipoproteína B también disminuye sustancialmente durante el tratamiento con simvastatina. Además, simvastatina aumenta moderadamente el C-HDL y reduce los TG plasmáticos. Como resultado de estos cambios, los cocientes entre C-total y C-HDL, y de C-LDL y C-HDL se reducen.

La combinación de los mecanismos de acción diferentes, produce una reducción complementaria del colesterol.

FARMACOCINÉTICA

La administración de REDUSTEROL DÚO es bioequivalente a la administración conjunta de ezetimibe y simvastatina.

Absorción:

Tras su administración por vía oral, ezetimibe es absorbido rápidamente y transformado extensamente por conjugación en un glucurónido fenólico con actividad farmacológica. El glucurónido de ezetimibe alcanza el promedio de concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) 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.

La disponibilidad del β -hidroxiácido en la circulación sistémica después de una dosis oral de simvastatina es de menos de 5% de la dosis, lo cual concuerda con una extensa extracción hepática de primer paso. Los principales metabolitos de la simvastatina presentes en el plasma humano son el β -hidroxiácido y otros cuatro metabolitos activos. En comparación con la administración en ayunas, no se modificaron las concentraciones plasmáticas de los inhibidores, tanto activos como totales, cuando se administró la simvastatina inmediatamente después de una comida de prueba.

Distribución:

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

Tanto la simvastatina como el β -hidroxiácido se unen a las proteínas plasmáticas (95%).

La farmacocinética de dosis únicas y múltiples de simvastatina mostró que no ocurrió ninguna acumulación del medicamento después de la administración de dosis múltiples. En todos esos estudios farmacocinéticos, la concentración máxima de los inhibidores en el plasma se alcanzó 1.3 a 2.4 horas después de la dosis.

Metabolismo:

Ezetimibe es metabolizado principalmente en el intestino delgado y en hígado por conjugación con el ácido glucurónico (una reacción de fase II) y después es excretada con la bilis. En todas las especies estudiadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). 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 entero hepático significativo. La semivida del ezetimibe y de su glucurónido es de 22 horas aproximadamente.

Simvastatina es una lactona inactiva que *in vivo* es transformada rápidamente por hidrólisis en el β -hidroxiácido correspondiente, el cual es un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis ocurre principalmente en el hígado; la velocidad de la hidrólisis en el plasma humano es muy lenta.

Simvastatina se absorbe bien y sufre una amplia extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado es dependiente del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el lugar principal de acción de la forma activa, con posterior extracción de equivalentes del fármaco en la bilis. En consecuencia, la disponibilidad del fármaco activo a la circulación sistémica es baja.

Tras la inyección intravenosa del metabolito β -hidroxiácido, su vida media fue de 1.9 horas en promedio.

Eliminación:

Tras la administración oral de ^{14}C -ezetimibe, 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.

La simvastatina ácida se transporta activamente al interior de los hepatocitos por el transportador OATP1B1.

Simvastatina es un sustrato del transportador de eflujo BCRP.

Después de administrar una dosis oral de simvastatina radiactiva un 13% de la radiactividad se excretó en la orina y un 60% en las heces en el plazo de 96 horas. La cantidad recuperada de las heces representa los equivalentes del medicamento absorbido y excretado en la bilis y el medicamento no absorbido. Tras una inyección intravenosa del metabolito β -hidroxiácido, se excreta con la orina en forma de inhibidores sólo un promedio de 0.3% de la dosis administrada.

Poblaciones especiales de pacientes:

Niños:

La absorción y metabolismo de ezetimibe son similares en niños y adolescentes (10 a 18 años) y 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 HoFH, hipercolesterolemia familiar heterocigota o 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 avanzada y en los jóvenes tratados con ezetimibe.

Insuficiencia hepática:

Después de una sola dosis de 10 mg de ezetimibe, el promedio del área bajo la curva (ABC) 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 grave (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 sujetos sanos. En pacientes postrasplante renal con medicación múltiple que incluía ciclosporina, la exposición a ezetimibe total fue 12 veces mayor.

En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de la creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de inhibidores totales después de una sola dosis de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa relacionado con la simvastatina fueron aproximadamente el doble que en los voluntarios sanos.

Género:

Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son ligeramente mayores (aproximadamente 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.

Polimorfismo del gen SLCO1B1:

Los portadores del alelo c.521T> C del gen SLCO1B1 tienen menor actividad de OATP1B1. La exposición media (AUC) del principal metabolito activo, simvastatina ácida es del 120% en los portadores heterocigotos (CT) del alelo C y del 221% en los portadores homocigotos (CC) en relación a los pacientes que tienen el genotipo más común (TT). El alelo C tiene una frecuencia del 18% en la población europea.

En los pacientes con el polimorfismo SLCO1B1 existe riesgo de una mayor exposición a simvastatina ácida, que puede conducir a un mayor riesgo de rabiomiólisis.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE USO

Hipercolesterolemia

El paciente debe haber iniciado con anterioridad una dieta baja en lípidos adecuada que debe mantener durante el tratamiento con REDUSTEROL DÚO.

El intervalo de dosis de REDUSTEROL DÚO oscila de 10/10 mg/día a 10/40 mg/día tomados por la noche. La dosis habitual es 10/20 mg/día ó 10/40 mg/día administrados en una dosis única por la noche. Al iniciar el tratamiento o si se requiere un ajuste de dosis, deberá tenerse en cuenta los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) del paciente, el riesgo de cardiopatía coronaria y la respuesta al tratamiento reductor de colesterol que esté recibiendo en ese momento.

La dosis de REDUSTEROL DÚO debe individualizarse en base a la eficacia conocida de las diversas dosis de REDUSTEROL DÚO y la respuesta al tratamiento hipocolesterolemizante que esté recibiendo en ese momento el paciente. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas.

Pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA

En base a estudios clínicos la dosis de inicio es de 10/40 mg una vez al día por la noche.

Hipercolesterolemia familiar homocigota:

La dosis de inicio recomendada para los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 10/40 mg/día de REDUSTEROL DÚO por la noche. REDUSTEROL DÚO puede utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL) en estos pacientes ó si estos tratamientos no están disponibles.

En pacientes que toman lomitapida concomitantemente con REDUSTEROL DÚO, la dosis de REDUSTEROL DÚO no debe exceder de 10/40 mg/día.

Coadministración con otras drogas:

- En pacientes que toman amiodarona, amlodipina, verapamilo, diltiazem o medicamentos que contienen melbasvir o grazoprevir concomitantemente con REDUSTEROL DÚO, la dosis de REDUSTEROL DÚO no debe exceder los 10/20 mg/día.
- En pacientes que toman secuestradores de ácidos biliares la dosis de ezetimibe/simvastatina debe administrarse ya sea ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración del mismo.

- En pacientes que toman dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina concomitantemente con REDUSTEROL DÚO, la dosis de REDUSTEROL DÚO no debe exceder de 10/20 mg/día.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con REDUSTEROL DÚO en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación Child-Pugh >9).

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 ml/min/1.73 m²), no requiere ajuste de dosis. En los pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular <60 ml/min/1.73 m², la dosis de REDUSTEROL DÚO es de 10/20 mg una vez al día, por la noche. En estos pacientes, las dosis más altas se deben utilizar con precaución y bajo una estrecha vigilancia.

Pacientes geriátricos:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes geriátricos.

Pacientes pediátricos:

El inicio del tratamiento debe realizarse bajo supervisión de un especialista.

- Adolescentes de 10 años o mayores (estado de pubertad: varones en estadio II de Tanner y estadios superiores y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia): La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes (de edad entre 10 y 17 años) es limitada. La dosis de inicio habitual recomendada es 10/10 mg una vez al día por la noche. El intervalo de dosis recomendado es 10/10 hasta un máximo de 10/40 mg/día.

- Niños menores de 10 años: No se recomienda el uso de REDUSTEROL DÚO en niños menores de 10 años debido a los insuficientes datos sobre seguridad y eficacia. La experiencia en niños pre-puberales es limitada.

Forma de administración:

La vía de administración es oral. REDUSTEROL DÚO puede administrarse como una dosis única por la noche.

REDUSTEROL DÚO se puede administrar con o sin alimentos.

El comprimido no debe dividirse.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de este medicamento.
- Embarazo y lactancia.
- Enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas hepáticas.
- La administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat).
- La administración concomitante de gemfibrozil, ciclosporina o danazol.
- En pacientes con HoFH, está contraindicada la administración concomitante de lomitapida con dosis superiores a 10/40 mg de REDUSTEROL DUO.

ADVERTENCIAS

Miopatía / rabdomiólisis:

Con el uso de ezetimibe, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis estaban tomando una estatina concomitantemente con ezetimibe. Sin embargo, se ha comunicado muy raramente rabdomiólisis con ezetimibe en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimibe a otros fármacos que se sabe están asociados a un alto riesgo de rabdomiólisis.

Simvastatina causa ocasionalmente miopatía, que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular y valores de creatina fosfoquinasa (CPK) superiores a diez veces el límite superior normal (LSN). La miopatía puede manifestarse como rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria y en muy raras ocasiones se han producido muertes.

El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos de actividad de las estatinas en el plasma, que puede deberse; en parte, a medicamentos que interactúan y que interfieren con el metabolismo de simvastatina y/o vías mediadas por transportadores

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, está relacionado con la dosis.

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, es mayor en pacientes que toman simvastatina en dosis de 80 mg en comparación con otras terapias con estatinas con similar o mayor eficacia para reducir el LDL-C.

Si los pacientes requirieran tomar un medicamento con el que REDUSTEROL DÚO interacciona, debe utilizarse una dosis menor de REDUSTEROL DÚO o un tratamiento alternativo basado en estatinas con menor potencial de interacciones farmacológicas.

Disminución de la función de proteínas transportadoras:

La disminución de la actividad de las proteínas transportadoras hepáticas OATP puede aumentar la exposición sistémica de simvastatina ácida y aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis. La disminución de la actividad puede originarse por la inhibición producida por la interacción con medicamentos (p. ej. ciclosporina) o en pacientes que son portadores del genotipo c.521T>C del gen SLCO1B1.

Los pacientes portadores del alelo c.521T> C del gen SLCO1B1, que codifica una proteína OATP1B1 menos activa, tienen una mayor exposición sistémica de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía relacionado con dosis altas (80 mg) de simvastatina es de aproximadamente el 1% en general, sin pruebas genéticas. En base a resultados de estudios clínicos, los portadores del alelo C homocigoto (también denominado CC) tratados con 80 mg de simvastatina tienen un riesgo de miopatía del 15% en un año, mientras que el riesgo en los portadores del alelo C heterocigoto (CT) es del 1,5%. El riesgo correspondiente es del 0,3% en los pacientes que tienen el genotipo más frecuente (TT). Si es posible, se debe considerar determinar el genotipo para conocer la presencia del alelo C, como parte de la evaluación del beneficio-riesgo antes de prescribir 80 mg de simvastatina en pacientes individuales y evitar dosis altas en los pacientes que tengan el genotipo CC. Sin embargo, la ausencia de este gen en el genotipo no excluye que la miopatía aún pueda producirse.

Determinación de la creatina fosfoquinasa (CPK):

La creatina fosfoquinasa (CPK) no debe medirse después de haber realizado ejercicio extenuante o si hay cualquier otra causa que pueda producir un incremento de CPK, ya que esto hace difícil su interpretación. Si los niveles basales de CPK están significativamente elevados (> 5 x LSN), éstos deberían volver a determinarse en un plazo de 5 a 7 días para confirmar los resultados.

Antes del tratamiento:

Se debe advertir a todos los pacientes que empiezan el tratamiento con ezetimibe/simvastatina, o a los que se les incrementa la dosis de

ezetimibe/simvastatina, del riesgo de miopatía y que deben informar rápidamente de cualquier dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular inexplicables que presenten.

Se debe tener precaución en pacientes con factores que predisponen a padecer rabiomiólisis. Con el fin de establecer un valor basal de referencia, se debe determinar el nivel de CPK antes de empezar el tratamiento en las siguientes situaciones:

- Ancianos (edad > 65 años)
- Género femenino
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo sin controlar
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Alcoholismo

En tales situaciones, se debe considerar el balance beneficio/riesgo del tratamiento y se recomienda monitorización clínica. Debe iniciarse con precaución el tratamiento con cualquier producto que contenga una estatina (como REDUSTEROL DÚO) en pacientes que hayan padecido previamente trastornos musculares con un fibrato o una estatina. Si los niveles basales de CPK están significativamente elevados (> 5 x LSN), no se debe iniciar el tratamiento.

Mientras dure el tratamiento:

Si aparece dolor muscular, debilidad o calambres musculares mientras un paciente está recibiendo tratamiento con ezetimibe/simvastatina, se deben determinar las concentraciones de CPK. Si en ausencia de ejercicio extenuante se encuentra que estos niveles están significativamente elevados (> 5 x LSN), se deberá interrumpir el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, aunque las concentraciones de CK sean < 5 x LSN, se debe considerar interrumpir el tratamiento. Si se sospecha una miopatía por cualquier razón, el tratamiento debe interrumpirse.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina fosfocinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

Si los síntomas se resuelven y los niveles de CPK se normalizan, se puede reiniciar el tratamiento con ezetimibe/simvastatina o administrar otro producto que contenga estatinas a la dosis más baja y monitorizar estrechamente al paciente.

Se ha observado un elevado índice de miopatía en pacientes en los que la dosis se incrementó hasta 80 mg de simvastatina. Se recomiendan determinaciones periódicas de los niveles de CPK ya que pueden ser útiles en la identificación de casos subclínicos de miopatía. No obstante, no hay ninguna garantía de que dicha monitorización pueda prevenir la miopatía.

El tratamiento con ezetimibe/simvastatina deberá interrumpirse temporalmente unos días antes de someter al paciente a cirugía mayor programada y cuando se produzca cualquier proceso médico o quirúrgico importante.

Disfunción hepática:

En ensayos controlados con pacientes que estaban recibiendo ezetimibe y simvastatina conjuntamente, se observaron elevaciones consecutivas de transaminasas (>3 x LSN).

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con ezetimibe/simvastatina y posteriormente cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. Debe prestarse especial atención a los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas séricas, cuyas determinaciones deben repetirse rápidamente y realizarse posteriormente con mayor frecuencia. Debe suspenderse la administración del medicamento si los niveles de transaminasas se incrementan progresivamente, en especial si se elevan hasta 3 x LSN y son persistentes. Tenga en cuenta que la ALT puede proceder del músculo, por tanto, el aumento de la ALT con CPK puede indicar miopatía (ver más arriba Miopatía/rabdomiólisis).

Con rara frecuencia ha habido informes de insuficiencia hepática mortal y no mortal en pacientes en tratamiento con estatinas, incluyendo simvastatina. Si se produce daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con ezetimibe/simvastatina, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reiniciar el tratamiento con ezetimibe/simvastatina.

Ezetimibe/simvastatina debe utilizarse con precaución en los pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol.

Diabetes mellitus:

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia que requieran cuidados diabéticos. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos aumentados, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las guías nacionales.

Enfermedad pulmonar intersticial:

Con algunas estatinas, incluyendo simvastatina, se han comunicado casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento de larga duración. Las características que aparecen pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud en general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial debe interrumpirse el tratamiento con ezetimibe/simvastatina.

PRECAUCIONES

Insuficiencia hepática:

Debido a los efectos desconocidos de la exposición aumentada a ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, ezetimibe/simvastatina no está recomendado en estos pacientes.

Población pediátrica:

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de ezetimibe coadministrado con simvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota en varones adolescentes (en estadio II de Tanner o superior) y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia.

Por lo general no hubo efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en adolescentes de ambos sexos, ni ningún efecto sobre la duración del ciclo menstrual en adolescentes de sexo femenino. Sin embargo, no se han estudiado los efectos de ezetimibe sobre el crecimiento y la maduración sexual durante un periodo de tratamiento superior a 33 semanas.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ezetimibe coadministrado con dosis de simvastatina superiores a 40 mg al día en pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad.



No se ha estudiado ezetimibe en pacientes menores de 10 años de edad o en niñas antes de la menarquía.

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

Embarazo

La aterosclerosis es un proceso crónico y generalmente la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo podría tener un leve impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a hipercolesterolemia primaria.

Ezetimibe/simvastatina está contraindicado durante el embarazo. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimibe/simvastatina durante el embarazo. Los estudios en animales a los que se les ha administrado el tratamiento combinado han demostrado toxicidad en la reproducción.

No se ha establecido la seguridad de simvastatina en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se ha informado raramente de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis prospectivo de aproximadamente 200 embarazos expuestos durante el primer trimestre a simvastatina o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento de 2,5 veces o más en las anomalías congénitas en la incidencia general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que toman simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado difiera de la observada en la población general, la administración de simvastatina a embarazadas puede reducir los niveles fetales de mevalonato, un precursor de la biosíntesis de colesterol. Por esta razón, ezetimibe/simvastatina no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, que quieran quedarse embarazadas o que sospechen que están embarazadas. El tratamiento con ezetimibe/simvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se haya comprobado que la mujer no está embarazada.

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

Lactancia:

Ezetimibe/simvastatina está contraindicado durante la lactancia. Los estudios en ratas han demostrado que ezetimibe se excreta en la leche materna. No se sabe si los componentes activos de ezetimibe/simvastatina se secretan en la leche materna.

Fertilidad:

No hay datos disponibles de ensayos clínicos de los efectos de ezetimibe sobre la fertilidad humana. Ezetimibe no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra.

No hay datos disponibles de ensayos clínicos de los efectos de simvastatina sobre la fertilidad humana. Simvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra.

Interacciones:

Múltiples mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG Co-A reductasa. Los medicamentos o productos a base de plantas que inhiben ciertas enzimas (p. ej., CYP3A4) y/o vías mediadas por transportadores (p. ej., OATPIB) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y simvastatina ácida y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

Consulte la información de prescripción de todos los medicamentos utilizados concomitantemente para obtener más información acerca de sus posibles interacciones con simvastatina y/o las posibles alteraciones enzimáticas o de transportadores y los posibles ajustes de dosis y pautas posológicas.

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interacciones farmacodinámicas:

- Interacciones con medicamentos hipolipemiantes que pueden producir miopatía cuando se administran solos:

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante de simvastatina con fibratos. Además, hay una interacción farmacocinética de simvastatina con gemfibrozil que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina. Se han asociado casos raros de miopatía/rabdomiólisis a simvastatina coadministrada con dosis de niacina modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día).

Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, provocando colestiasis. No se recomienda la coadministración de ezetimibe/ simvastatina con fibratos.

Interacciones farmacocinéticas:

En la siguiente tabla se resumen las recomendaciones de prescripción de los fármacos que interaccionan

Interacciones farmacológicas asociadas con el aumento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis

Fármacos que interaccionan	Recomendaciones de prescripción
Inhibidores potentes de CYP3A4: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodona Cobicistat Ciclosporina Danazol Gemfibrozil	Contraindicados con ezetimibe/simvastatina
Otros fibratos Ácido fusídico	No recomendados con ezetimibe/simvastatina
Niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día)	No recomendado con ezetimibe/simvastatina para pacientes asiáticos
Amiodarona Amlodipina Verapamilo Diltiazem Niacina (≥ 1 g/día) Elbasvir Grazoprevir	No exceder de 10/20 mg de ezetimibe/simvastatina al día
Lomitapida	Para pacientes con HoFH, no exceder de 10/40 mg de ezetimibe/simvastatina al día
Jugo de pomelo	Evitar el jugo de pomelo cuando se toma ezetimibe/simvastatina

Efectos de otros medicamentos sobre ezetimibe/simvastatina

- Niacina: La administración concomitante de ezetimibe/simvastatina provoca un pequeño incremento en la media de las AUCs de niacina y ácido nicotínico y viceversa. Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con la administración conjunta de inhibidores de la HMG-CoA reductasa con dosis de niacina modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día), cualquiera de los cuales puede producir miopatía cuando se administra por separado. Debe evitarse el uso combinado de ezetimibe/simvastatina a dosis más elevadas de 10/20 mg al día con dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía. Los médicos que indiquen el tratamiento combinado con simvastatina y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día) o productos que contengan niacina deben vigilar estrechamente a los pacientes en busca de cualquier signo o síntoma de dolor, hipersensibilidad o debilidad musculares, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.

Además, la incidencia de miopatía en pacientes chinos tratados con simvastatina o ezetimibe/simvastatina conjuntamente con ácido nicotínico/laropiprant es mayor en pacientes chinos que en pacientes no chinos, por lo que no está recomendada la administración conjunta de ezetimibe/simvastatina con dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) en pacientes asiáticos.

Acipimox estructuralmente está relacionado con la niacina. Aunque no se ha estudiado acipimox, el riesgo de efectos tóxicos relacionados con el músculo puede ser similar a la niacina.

- Antiácidos: la administración concomitante de antiácidos disminuye la tasa de absorción de ezetimibe pero no tiene efecto sobre su biodisponibilidad. Esta disminución en la tasa de absorción no se considera clínicamente significativa.

- Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuye el área bajo la curva (AUC) media de ezetimibe total (ezetimibe + ezetimibe glucurónido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de C-LDL que se consigue al añadir ezetimibe/simvastatina al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción.

- Ciclosporina: en pacientes a los que se había realizado un trasplante renal, que tenían un aclaramiento de creatinina de > 50 ml/min y que tomaban una dosis estable de ciclosporina, el AUC medio de ezetimibe total aumentó 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces). En un paciente

transplantado renal con insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, se demostró una exposición 12 veces mayor a ezetimibe total. La administración diaria de ezetimibe y una dosis única de ciclosporina provocó un aumento medio del 15% en el AUC de ciclosporina (intervalo, descenso del 10% hasta un aumento del 51%). No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de ezetimibe coadministrado en la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina con ezetimibe/simvastatina. Aunque no se conoce completamente el mecanismo, se ha demostrado que la ciclosporina aumenta el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El aumento del AUC de simvastatina ácida se debe probablemente, en parte, a la inhibición de la CYP3A4 y/o de la OATP1B1.

Está contraindicada la administración concomitante de ezetimibe/simvastatina con ciclosporina.

- Fibratos: la administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozil aumenta las concentraciones de ezetimibe total aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente. Aunque estos incrementos no se consideran clínicamente significativos. Gemfibrozil aumenta el AUC de simvastatina ácida aproximadamente 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la vía de la glucuronidación y/o de la OATP1B1. Está contraindicada la coadministración de ezetimibe/simvastatina con gemfibrozil y no se recomienda el uso con otros fibratos.

- Inhibidores CYP3A4: Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4.

Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis al aumentar la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con simvastatina. Tales inhibidores incluyen a: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat. La administración concomitante de itraconazol aumenta más de 10 veces la exposición a simvastatina ácida (el metabolito activo beta-hidroxiácido). Telitromicina aumenta 11 veces la exposición a simvastatina ácida. Está contraindicada la combinación de ezetimibe/simvastatina con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat, así como con gemfibrozil, ciclosporina y danazol. Si el tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC

aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, la administración de ezetimibe/simvastatina debe suspenderse mientras dure el tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa).

Los pacientes que toman ezetimibe/simvastatina, especialmente dosis elevadas de ezetimibe/simvastatina, concomitantemente con otros medicamentos clasificados por tener un efecto inhibitorio moderado sobre la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 2-5 veces), como fluconazol, verapamilo o diltiazem, pueden tener un riesgo elevado de miopatía. Se debe tener precaución cuando se combina ezetimibe/simvastatina con inhibidores menos potentes de CYP3A4 (ver más adelante).

- Fluconazol: se han notificado raros casos de rhabdomiólisis asociada a la administración concomitante de simvastatina y fluconazol.

- Danazol: El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol con ezetimibe/simvastatina; por tanto, está contraindicado el uso con danazol.

- Amiodarona: el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumenta cuando se administran concomitantemente amiodarona con simvastatina. La dosis de ezetimibe/ simvastatina no debería exceder la dosis diaria de 10/20 mg en pacientes que reciben de forma concomitante la medicación con amiodarona.

- Ácido fusídico: el riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis, puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rhabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. La coadministración de esta combinación puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos.

Ezetimibe/simvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea

necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de ezetimibe/simvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

- Agentes bloqueantes de los canales de calcio: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de verapamilo y simvastatina 40 mg o 80 mg. La administración concomitante de simvastatina con verapamilo resulta en un aumento de 2,3 veces en la exposición a simvastatina ácida, probablemente debido, en parte, a la inhibición de CYP3A4. Por lo tanto, la dosis de ezetimibe/simvastatina no debe superar los 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo.

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de diltiazem con simvastatina 80 mg. La administración concomitante de diltiazem con simvastatina causa un aumento de 2,7 veces en la exposición a simvastatina ácida, probablemente debido a la inhibición de CYP3A4. Por tanto, la dosis de ezetimibe/simvastatina no debe superar los 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con diltiazem.

Pacientes en tratamiento con amlodipina y simvastatina tienen un mayor riesgo de miopatía. La administración concomitante de amlodipina causa un aumento de 1,6 veces en la exposición a simvastatina ácida. Por tanto, la dosis de ezetimibe/simvastatina no debe superar los 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipina.

- Lomitapida: el riesgo de miopatía y rabdomiólisis puede incrementar con la administración concomitante de lomitapida con simvastatina. Por tanto, en pacientes con HoFH, la dosis de ezetimibe/simvastatina no debe superar los 10/40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con lomitapida.

- Inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1: Simvastatina ácida es un sustrato de la proteína transportadora OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1 puede conducir a un incremento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía.

- Inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP): Simvastatina es un sustrato de BCRP, que es un transportador de eflujo. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de BCRP, incluyendo medicamentos que contienen elbasvir y grazoprevir, puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de

simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. Por tanto, se debe considerar un ajuste de dosis de simvastatina dependiendo de la dosis prescrita. No se ha estudiado la coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina; sin embargo, la dosis de ezetimibe/simvastatina no debe exceder los 10 mg / 20 mg al día en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir.

- Jugo de pomelo: el jugo de pomelo inhibe el citocromo P450 3A4. El consumo concomitante de grandes cantidades de jugo de pomelo (más de un litro al día) y simvastatina causa un aumento de 7 veces en la exposición a simvastatina ácida. El consumo de 240 ml de jugo de pomelo por la mañana y simvastatina por la noche también causa un aumento de 1,9 veces. Por tanto, debe evitarse el consumo de jugo de pomelo durante el tratamiento con ezetimibe/simvastatina.

- Colchicina: en pacientes con insuficiencia renal, ha habido informes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina. Si toman esta combinación, se recomienda una estrecha vigilancia clínica de estos pacientes.

- Rifampicina: dado que rifampicina es un inductor potente de CYP3A4, los pacientes sometidos a tratamiento de larga duración con rifampicina (p. ej. tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de simvastatina. El área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de simvastatina ácida disminuye en un 93% con la administración concomitante de rifampicina.

Efectos de ezetimibe/simvastatina sobre la farmacocinética de otros medicamentos:

- Se ha demostrado que ezetimibe no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimibe y fármacos que se conoce son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la N-acetiltransferasa.

- Anticoagulantes: La administración concomitante de ezetimibe no tiene un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, ha habido informes de aumentos de la Razón Internacional Normalizada (RIN) en pacientes que tomaban ezetimibe con warfarina o fluindiona. La administración de simvastatina potencia modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, comunicado como RIN, aumentó desde un valor

basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

En pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos o fluindiona el tiempo de protrombina debe determinarse antes de iniciar el tratamiento con ezetimibe/simvastatina y con la suficiente frecuencia al principio del tratamiento para asegurar que no se producen alteraciones significativas del tiempo de protrombina/RIN. Una vez documentado que el tiempo de protrombina se mantiene estable, éste se debe monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de ezetimibe/simvastatina se cambiase o se suspendiera, se debe seguir el mismo procedimiento.

- Simvastatina no tiene un efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 3A4. Por tanto, no se espera que afecte a las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas vía citocromo P450 3A4.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que se han comunicado mareos.

Excipientes:

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa-o galactosa no deben tomar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Se ha evaluado la seguridad de ezetimibe/simvastatina (o la coadministración de ezetimibe y simvastatina equivalente)

Las frecuencias de acontecimientos adversos se ordenan según lo siguiente: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) incluyendo casos aislados.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Exploraciones complementarias	Elevación de ALT y/o AST ¹ ; aumento de la CK sanguínea	Frecuentes
	Aumento de la bilirrubina	Poco frecuentes

	sanguínea; aumento del ácido úrico sanguíneo; aumento de la gamma-glutamilttransferasa; aumento de RIN; presencia de proteínas en orina; disminución de peso	
Trastornos del sistema nervioso	Marcos; cefalea, parestesias	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal; molestias abdominales; dolor abdominal superior; dispepsia; flatulencia; náuseas; vómitos, diarrea, distensión abdominal, sequedad bucal, enfermedad por reflujo gastroesofágico	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito; erupción, urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia ²	Frecuentes
	Artralgia; espasmos musculares; debilidad muscular; molestias/dolor musculoesqueléticos; dolor del cuello; dolor en las extremidades, lumbalgia	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia; cansancio; malestar; edema periférico, dolor en el pecho	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Trastornos del sueño, insomnio	Poco frecuentes

1 = elevaciones generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y volvieron a los valores basales después de discontinuar el tratamiento o con un tratamiento continuo.

2 = definida como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK $\geq 10 \times$ LSN o dos valores consecutivos de CPK ≥ 5 y $< 10 \times$ LSN.

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido notificadas en el uso después de la comercialización con ezetimibe/simvastatina o durante los ensayos clínicos o durante su uso después de la comercialización con uno de los componentes individuales.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia; anemia
- Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica; pérdida de memoria
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos; disnea; enfermedad pulmonar intersticial
- Trastornos gastrointestinales: estreñimiento; pancreatitis; gastritis
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia; eritema multiforme; erupción cutánea; urticaria; angioedema.
- Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: calambres musculares; miopatía (incluyendo miositis); rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda; tendinopatía, algunas veces complicada con rotura; miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) (frecuencia no conocida)*.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito
- Trastornos vasculares: sofocos; hipertensión
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor
- Trastornos hepatobiliares: hepatitis/ictericia; insuficiencia hepática mortal y no mortal; colelitiasis; colecistitis
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil
- Trastornos psiquiátricos: depresión, insomnio

*Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM), una miopatía autoinmune, durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por: debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina fosfoquinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina; biopsia muscular que muestra miopatía necrosante sin inflamación significativa; mejoría con medicamentos inmunosupresores.

Raramente se ha notificado un síndrome de hipersensibilidad aparente que ha incluido algunas de las siguientes manifestaciones: angioedema, pseudolupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

Valores de laboratorio: aumento de la fosfatasa alcalina; anomalías en las pruebas de función hepática.

Se han comunicado aumentos en la HbA1c y en los niveles de glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluyendo simvastatina.

Tras la comercialización, con rara frecuencia ha habido informes de daño cognitivo (p. ej. pérdida de memoria, tendencia al olvido, amnesia, alteración de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas, incluyendo simvastatina. Por lo general, los informes no son graves y son reversibles después de la interrupción de la estatina, con tiempos variables hasta la aparición del síntoma (desde 1 día hasta años) y la resolución del síntoma (mediana de 3 semanas).

Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes acontecimientos adversos adicionales:

- Alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas
- Disfunción sexual
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas > 5,6 mmol/l, el IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas 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 Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACION

En caso de producirse sobredosis, deben emplearse medidas sintomáticas y de soporte. La coadministración de ezetimibe (1000 mg/kg) y simvastatina (1000 mg/kg) fue bien tolerada en estudios de toxicidad oral aguda en ratones y ratas. En éstos animales no se observaron signos clínicos de toxicidad. La DL₅₀ oral estimada para ambas especies fue de ezetimibe >1000 mg/kg/simvastatina ≥1000 mg/kg.

En ensayos clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimibe a 15 sujetos sanos durante un periodo de hasta 14 días o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un periodo de hasta 56

días fue por lo general bien tolerada. Se han comunicado algunos casos de sobredosis; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las reacciones adversas comunicadas no han sido graves. En animales, no se observó toxicidad después de la administración de dosis orales únicas de 5000 mg/kg de ezetimibe en ratas y ratones y 3000 mg/kg en perros.

Se han notificado algunos casos de sobredosis con ezetimibe; la dosis máxima tomada fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE 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

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

A temperatura ambiente desde 15° C hasta 30° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD**

CERTIFICADO N°: 52.379

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.



DIRECTORA TECNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina calle 8,
Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-36200213-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 16 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-51436744- MONTE VERDE -Prospectos - Certificado N°52379.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.16 11:09:39 -0300

Monica Cristina Aguaviva
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.16 11:09:43 -0300



INFORMACIÓN PARA PACIENTE

REDUSTEROL DÚO

EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 10 mg

EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 20 mg

EZETIMIBE 10 mg – SIMVASTATINA 40 mg

Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted:

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es REDUSTEROL DÚO y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar REDUSTEROL DÚO
3. ¿Cómo tomar REDUSTEROL DÚO?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación del envase
6. Información adicional

1. ¿QUÉ ES REDUSTEROL DÚO Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

REDUSTEROL DÚO contiene los principios activos ezetimibe y simvastatina. REDUSTEROL DÚO es un medicamento que se utiliza para reducir las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL (colesterol "malo") y triglicéridos que circulan en la sangre. Además, REDUSTEROL DÚO eleva las concentraciones del colesterol HDL (colesterol "bueno").

REDUSTEROL DÚO actúa reduciendo el colesterol de dos maneras. El principio activo ezetimibe reduce el colesterol que se absorbe en el tubo digestivo. El principio activo simvastatina, que pertenece al grupo de las

“estatinas”, inhibe la producción del colesterol fabricado por el propio organismo.

REDUSTEROL DÚO 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.

REDUSTEROL DÚO se usa, junto con una dieta reductora del colesterol, si tiene:

- Niveles elevados en sangre de colesterol (hipercolesterolemia primaria [familiar heterocigota y no familiar]) o niveles elevados en sangre de triglicéridos (hiperlipidemia mixta):
 - Que no están bien controlados con una estatina sola.
 - Para los que se ha utilizado una estatina y ezetimibe en comprimidos separados.
- Una enfermedad hereditaria (hipercolesterolemia familiar homocigota), la cual aumenta el nivel de colesterol en la sangre. También puede recibir otros tratamientos.
- Enfermedad cardíaca. REDUSTEROL DÚO reduce el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cirugía para aumentar el flujo sanguíneo del corazón u hospitalización por dolor en el pecho.

REDUSTEROL DÚO no le ayuda a reducir peso.

2. ANTES DE TOMAR REDUSTEROL DÚO

No tome REDUSTEROL DÚO si:

- Es alérgico (hipersensible) a ezetimibe, simvastatina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- Actualmente tiene problemas en el hígado,
- Está embarazada o en periodo de lactancia,
- Está tomando medicamentos con uno o más de uno de los siguientes principios activos:
 - Itraconazol, ketoconazol, posaconazol o voriconazol (utilizados para tratar infecciones por hongos).
 - Eritromicina, claritromicina o telitromicina (utilizados para tratar infecciones).
 - Inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir y -Saquinavir (para tratar las infecciones por VIH).

- Boceprevir o telaprevir (para tratar la infección por el virus de la hepatitis C).
- Nefazodona (utilizado para tratar la depresión).
- Cobicistat.
- Gemfibrozil (utilizado para reducir el colesterol).
- Ciclosporina (utilizado en pacientes con trasplante de órganos).
- Danazol (para tratar la endometriosis).
- Está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento que contenga ácido fusídico, (utilizado para el tratamiento de la infección bacteriana) por vía oral o por inyección. La combinación de ácido fusídico e REDUSTEROL DÚO puede producir problemas musculares graves (rabdomiólisis).

No tome más de 10/40 mg de REDUSTEROL DÚO si está tomando lomitapida (utilizada para tratar enfermedades genéticas de colesterol graves y raras).

Consulte a su médico si no está seguro si su medicamento está mencionado anteriormente.

Tenga especial cuidado:

Debe informar a su médico:

- De todos sus problemas médicos, incluidas las alergias
- Si consume cantidades importantes de alcohol o si ha tenido alguna vez una enfermedad hepática, REDUSTEROL DÚO puede no ser adecuado para usted
- Si tiene prevista una operación. Puede ser necesario que deje de tomar los comprimidos de REDUSTEROL DÚO durante un breve periodo de tiempo
- Si usted es asiático, ya que puede necesitar una dosis diferente.

Su médico le hará un análisis de sangre antes de que empiece a tomar REDUSTEROL DÚO y también si tiene algún síntoma de problemas en el hígado mientras toma REDUSTEROL DÚO. Esto es para comprobar lo bien que funciona su hígado.

Su médico también puede querer hacerle análisis de sangre para comprobar lo bien que funciona su hígado después de que empiece el tratamiento con REDUSTEROL DÚO.

Mientras usted esté tomando este medicamento su médico controlará si usted tiene diabetes o riesgo de desarrollar diabetes. Este riesgo de diabetes

aumenta si usted tiene altos niveles de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta.

Hable con su médico si tiene una enfermedad pulmonar grave.

Debe evitarse el uso combinado de REDUSTEROL DÚO y fibratos (ciertos medicamentos para reducir el colesterol), ya que no se ha estudiado el uso combinado de REDUSTEROL DÚO y fibratos.

Consulte a su médico de forma inmediata si presenta dolor, sensibilidad a la presión o debilidad de los músculos inexplicables. Esto se debe a que en raras ocasiones, los problemas musculares pueden ser graves, incluyendo fallo muscular lo que produce daño renal; y muy raramente se han producido muertes.

El riesgo de fallo muscular es mayor con dosis elevadas de REDUSTEROL DÚO. El riesgo de fallo muscular también es mayor en determinados pacientes. Informe a su médico en las siguientes situaciones:

- Si tiene problemas de riñón.
- Si tiene problemas de tiroides.
- Si es mayor de 65 años.
- Si es mujer,
- Alguna vez ha tenido problemas musculares durante el tratamiento con medicamentos que reducen el colesterol llamados "estatinas" (como simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina) o fibratos (como gemfibrozil o bezafibrato).
- Usted o familiares cercanos tienen un problema muscular hereditario.

Informe también a su médico o farmacéutico si presenta debilidad muscular constante. Podrían ser necesarias pruebas y medicamentos adicionales para diagnosticar y tratar este problema.

Tenga en cuenta que:

No se recomienda REDUSTEROL DÚO en niños menores de 10 años.

Debe comunicar a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento con alguno de los siguientes principios activos. Tomar REDUSTEROL DÚO con alguno de los siguientes medicamentos puede aumentar el riesgo de problemas musculares (algunos de éstos ya están incluidos en la sección anterior "No tome REDUSTEROL DÚO si").

- Si tiene que tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana, temporalmente, tendrá que dejar de usar este medicamento. Su médico le indicará cuándo podrá reiniciar el tratamiento con REDUSTEROL DÚO. El uso de REDUSTEROL DÚO con ácido fusídico raramente puede producir debilidad muscular, sensibilidad o dolor (rabdomiólisis).
- Ciclosporina (utilizado a menudo en pacientes trasplantados)
- Danazol (para tratar la endometriosis)
- Medicamentos con un principio activo como itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazol o voriconazol (utilizados para tratar infecciones por hongos)
- Fibratos con un principio activo como gemfibrozil y bezafibrato (utilizados para reducir el colesterol)
- Eritromicina, claritromicina o telitromicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas)
- Inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (utilizados para tratar el SIDA)
- Antivirales para la hepatitis C como boceprevir, telaprevir, elbasvir o grazoprevir
- Nefazodona (utilizado para tratar la depresión)
- Medicamentos con el principio activo cobicistat
- Amiodarona (utilizado para tratar el ritmo cardíaco irregular)
- Verapamilo, diltiazem o amlodipina (utilizados para tratar la presión arterial alta, el dolor torácico asociado a cardiopatías o a otras enfermedades del corazón)
- Lomitapida (utilizado para tratar enfermedades genéticas de colesterol graves y raras)
- Grandes dosis (1 gramo o más al día) de niacina o ácido nicotínico (utilizado también para reducir el colesterol)
- Colchicina (utilizado para tratar la gota)

Así como con los medicamentos indicados anteriormente, comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos con o sin receta, suplementos vitamínicos o productos naturales. En especial, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes:

- Medicamentos con un principio activo para prevenir la formación de coágulos de sangre, como warfarina, fluindiona, fenprocumón o acenocumarol (anticoagulantes).
- Colestiramina (utilizado también para reducir el colesterol).
- Fenofibrato (utilizado también para reducir el colesterol).
- Rifampicina (utilizado para tratar la tuberculosis).

También debe informar a cualquier médico que le recete un nuevo medicamento que usted está tomando REDUSTEROL DÚO.

El jugo de pomelo contiene uno o más componentes que alteran el metabolismo de algunos medicamentos, incluyendo REDUSTEROL DÚO. Debe evitarse el consumo de jugo de pomelo, ya que puede aumentar el riesgo de problemas musculares.

No tome REDUSTEROL DÚO si está embarazada, si está tratando de quedarse embarazada o si piensa que pueda estar embarazada. Si quedara embarazada mientras está tomando REDUSTEROL DÚO, deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico.

No tome REDUSTEROL DÚO si está en periodo de lactancia porque se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna.

No se espera que REDUSTEROL DÚO interfiera con su capacidad para conducir o usar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que algunas personas sufren mareos después de tomar REDUSTEROL DÚO.

Los comprimidos de REDUSTEROL DÚO contienen lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿CÓMO TOMAR REDUSTEROL DÚO?

Su médico determinará la dosis por comprimido apropiada para usted, dependiendo de su tratamiento actual y de la situación de su riesgo personal.

Los comprimidos no se deben dividir.

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

Antes de empezar a tomar REDUSTEROL DÚO, debe estar siguiendo una dieta para reducir el colesterol.

Deberá continuar con esta dieta reductora del colesterol mientras tome REDUSTEROL DÚO.



Adultos: la dosis es 1 comprimido de REDUSTEROL DÚO una vez al día por vía oral.

Uso en adolescentes (10 a 17 años de edad): la dosis es 1 comprimido de REDUSTEROL DÚO una vez al día por vía oral (no debe excederse una dosis máxima de 10 mg/40 mg una vez al día).

Las dosis elevadas de REDUSTEROL DÚO sólo se recomiendan a pacientes adultos con niveles muy altos de colesterol y con un elevado riesgo de problemas por enfermedades de corazón que no han alcanzado el objetivo del tratamiento con dosis menores.

Tome REDUSTEROL DÚO por la noche. Puede tomarlo con o sin alimentos.

Si su médico le ha recetado REDUSTEROL DÚO junto con otro medicamento para reducir el colesterol que contiene el principio activo colestiramina o cualquier otro secuestrante de ácidos biliares, debe tomar REDUSTEROL DÚO por lo menos 2 horas antes ó 4 horas después de tomar el secuestrante de ácidos biliares.

Si olvida tomar REDUSTEROL DÚO

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, tome su cantidad normal de REDUSTEROL DÚO a la hora de siempre

Si interrumpe el tratamiento con REDUSTEROL DÚO

Hablé con su médico o farmacéutico porque su colesterol puede aumentar de nuevo.

Si ha tomado más REDUSTEROL DÚO del que debe.

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



CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, 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.

Se notificaron los siguientes efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor muscular,
- Elevaciones en análisis de sangre en laboratorio de la función hepática (transaminasas) y/o muscular (CPK).

Se han notificado los siguientes efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Alteración de la función hepática en los análisis de sangre; elevaciones del ácido úrico en la sangre;
- Elevaciones en el tiempo que tarda la sangre en coagular; proteínas en orina; disminución de peso,
- Mareos; dolor de cabeza; sensación de hormigueo,
- Dolor abdominal; indigestión; flatulencia; náuseas; vómitos; hinchazón abdominal; diarrea; sequedad de boca; ardor de estómago.
- Erupción; picor; urticaria,
- Dolor articular; dolor, hipersensibilidad, debilidad o espasmos musculares; dolor de cuello; dolor en los brazos y las piernas; dolor de espalda,
- Cansancio o debilidad inusuales; sentirse cansado; dolor torácico; hinchazón, especialmente de las manos y los pies.
- Trastorno del sueño: problemas para dormir.

Adicionalmente se han notificado los siguientes efectos adversos en personas que toman REDUSTEROL DÚO o medicamentos que contienen los principios activos ezetimibe o simvastatina:

- Bajo recuento de glóbulos rojos (ánemia), reducción del recuento de células sanguíneas, que puede causar hematoma/hemorragia (trombocitopenia),
- Adormecimiento o debilidad de los brazos y las piernas; mala memoria, pérdida de memoria, confusión,

- Problemas respiratorios incluyendo tos persistente y/o dificultad para respirar o fiebre.
- Estreñimiento.
- Inflamación del páncreas, a menudo con dolor abdominal intenso.
- Inflamación del hígado con los siguientes síntomas: coloración amarillenta de la piel y los ojos, picazón, orina de color oscuro o heces de color pálido, sentirse cansado o débil, pérdida de apetito;
- Insuficiencia hepática; cálculos en la vesícula biliar o inflamación de la vesícula biliar (que puede causar dolor abdominal, náuseas, vómitos),
- Pérdida de pelo; erupción enrojecida y abultada, algunas veces con lesiones en forma de diana (eritema multiforme),
- Reacciones de hipersensibilidad que pueden incluir lo siguiente: reacciones alérgicas incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que puede causar dificultad al respirar o tragar y que requiere tratamiento inmediato, dolor o inflamación de las articulaciones, inflamación de los vasos sanguíneos, hematomas atípicos, erupciones cutáneas e hinchazón, urticaria, sensibilidad de la piel a la luz del sol, fiebre, sofocos, dificultad en la respiración y malestar general, cuadro de afección por pseudolupus (incluyendo erupción cutánea, trastornos en las articulaciones y efectos en los glóbulos blancos),
- Dolor muscular, sensibilidad a la presión, debilidad o calambres musculares; fallo muscular; problemas en los tendones, algunas veces complicados con la rotura del tendón,
- Disminución del apetito,
- Sofocos; presión arterial elevada.
- Dolor,
- Disfunción eréctil,
- Depresión.
- Alteraciones en algunos análisis de sangre de la función hepática.

Con algunas estatinas se han notificado los siguientes acontecimientos adversos adicionales:

- Trastornos del sueño, incluyendo pesadillas.
- Disfunción sexual,
- Diabetes. Es más probable si usted tiene altos niveles de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta. Su médico le controlará, mientras esté tomando este medicamento.
- Dolor, sensibilidad o debilidad muscular constante, que puede que no desaparezca tras suspender el tratamiento con REDUSTEROL DUÓ (frecuencia no conocida).

Consulte a su médico inmediatamente si presenta dolor, sensibilidad a la presión o debilidad de los músculos inexplicables. Esto se debe a que en raras ocasiones, los problemas musculares pueden ser graves, incluyendo daño muscular lo que produce fallo renal; y muy raramente se han producido muertes.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico

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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fyigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5. CONSERVACIÓN DEL ENVASE

Conservar a temperatura ambiente desde 15° C hasta 30° C.

Caducidad: No utilice REDUSTEROL DUO después de la fecha de vencimiento

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de REDUSTEROL DUO:

Los principios activos son ezetimibe y simvastatina.

Los demás componentes son: lactosa de compresión directa, povidona K30, ácido cítrico anhidro, butilhidroxianisol, crospovidona, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

Presentación:

Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos de REDUSTEROL DUO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MÉDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD**

CERTIFICADO N°: 52.379



LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n°, esquina calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-36200390-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 16 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-51436744- MONTE VERDE -Inf. pacientes - Certificado N°52379.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.16 11:09:58 -0300

Monica Cristina Aguaviva
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.16 11:09:58 -0300