



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº **-11925**

BUENOS AIRES, **25 OCT 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009314-16-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROEMMERS S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VASOTENAL EZ / EZETIMIBE - SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EZETIMIBE 10 mg - SIMVASTATINA 10 mg; EZETIMIBE 10 mg - SIMVASTATINA 20 mg; aprobada por Certificado Nº 51.880.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

UP

ESV



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° - 11925

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VASOTENAL EZ / EZETIMIBE - SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EZETIMIBE 10 mg - SIMVASTATINA 10 mg; EZETIMIBE 10 mg - SIMVASTATINA 20 mg; aprobada por Certificado N° 51.880 y Disposición N° 7907/04, propiedad de la firma ROEMMERS S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 66 a 101.

40  
ESV



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

DISPOSICIÓN Nº **- 11925**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7907/04 los prospectos autorizados por las fojas 66 a 77, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.880 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.


ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-009314-16-6

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

**- 11925**

  
Dr. ROBERTO LEDEZMA  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

UP

ESV



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**11925** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.880 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ROEMMERS S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VASOTENAL EZ / EZETIMIBE - SIMVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EZETIMIBE 10 mg - SIMVASTATINA 10 mg; EZETIMIBE 10 mg - SIMVASTATINA 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7907/04.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011219-04-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 3150/12.	Prospectos de fs. 66 a 101, corresponde desglosar de fs. 66 a 77.-

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

UP  
ESU



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

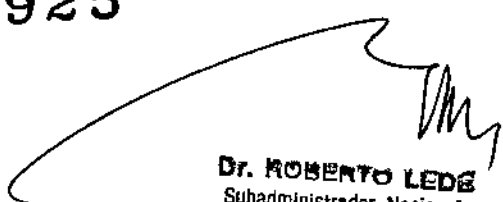
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma ROEMMERS S.A.I.C.F., Titular del Certificado de Autorización  
Nº 51.880 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes  
de.. **2.5. OCT 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-009314-16-6

DISPOSICIÓN Nº

**-11925**

Jfs

  
**Dr. ROBERTO LEDES**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

GP  
ESV

ORIGINAL



ROEMMERS

PROYECTO DE PROSPECTO

INDUSTRIA ARGENTINA



11925

25 OCT 2010

VENTA BAJO RECETA

VASOTENAL EZ  
EZETIMIBE/SIMVASTATINA  
Comprimidos recubiertos

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene: **Ezetimibe 10 mg; Simvastatina 10 mg.** Excipientes: Butilhidroxianisol 0,026 mg; Acido ascórbico 3,500 mg; Acido cítrico 1,700 mg; Dióxido de silicio coloidal 2,300 mg; Celulosa microcristalina 53,824 mg; Lactosa 103,780 mg; Croscarmelosa sódica 28,870 mg; Povidona 2,500 mg; Lauril sulfato de sodio 2,000 mg; Estearato de magnesio 1,500 mg. Recubrimiento: Hidroxipropilmetilcelulosa 2,993 mg; Dióxido de titanio 1,330 mg; Triacetina 0,427 mg; Polietilenglicol 6000 0,250 mg.

Cada comprimido recubierto contiene: **Ezetimibe 10 mg; Simvastatina 20 mg.** Excipientes: Butilhidroxianisol 0,052 mg; Acido ascórbico 7,000 mg; Acido cítrico 3,400 mg; Dióxido de silicio coloidal 4,100 mg; Celulosa microcristalina 83,428 mg; Lactosa 148,560 mg; Croscarmelosa sódica 26,800 mg; Povidona 2,500 mg; Lauril sulfato de sodio 2,000 mg; Estearato de magnesio 2,160 mg. Recubrimiento: Hidroxipropilmetilcelulosa 4,381 mg; Dióxido de titanio 2,447 mg; Triacetina 0,684 mg; Carmin de cochinilla, laca aluminica (CI75470, laca aluminica) 0,061 mg; FD&C rojo # 40, laca aluminica (CI 16035, laca aluminica) 0,027 mg; Polietilenglicol 6000 0,400 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipolipemiente.

INDICACIONES

Hipercolesterolemia primaria:

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

Hipercolesterolemia familiar homocigota:

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

El tratamiento con hipolipemiantes debe ser uno de los componentes de la intervención sobre los múltiples factores de riesgo aumentados de enfermedad vascular aterosclerótica

GUSTAVO G. SANTOLI  
Aprobado

ROEMMERS SAICF  
JORGELINA D'ANGELO  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. 2.433

ESV

ORIGINAL



ROEMMERS



11925

por hipercolesterolemia. Los hipolipemiantes deben emplearse como complemento de una dieta apropiada (restricción de grasas saturadas y colesterol) y cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas (aumento de la actividad física) ha sido inadecuada.

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

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

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

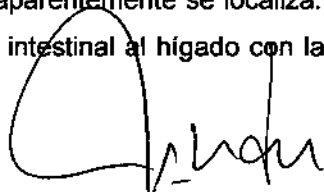
La determinación de los lípidos debería realizarse a intervalos no menores de 4 semanas y la dosis de Simvastatina debe ajustarse de acuerdo con la respuesta del paciente al tratamiento.

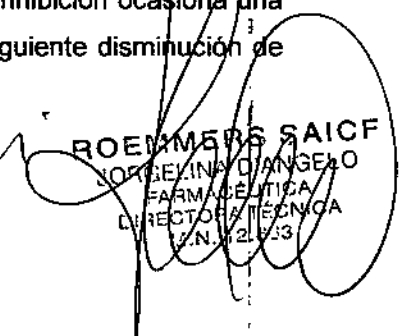
#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

Ezetimibe disminuye el colesterol sanguíneo por inhibición de la absorción del colesterol en las vellosidades intestinales donde aparentemente se localiza. Esta inhibición ocasiona una disminución de aporte de colesterol intestinal al hígado con la consiguiente disminución de

ESN

  
GUSTAVO G. SANTOLI  
APODERADO

  
ROEMMERS SAICF  
JORGEINA DI ANGELO  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
F.N. 21.133

ORIGINAL



ROEMMERS

- 11925



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.

**Farmacocinética:**

Simvastatina: Es una lactona inactiva que en el organismo es rápidamente transformada por hidrólisis hepática en su metabolito activo  $\beta$ -hidroxiácido. La Simvastatina se absorbe bien por vía oral. Los alimentos no alteran la absorción. Luego de la administración oral de Simvastatina marcada con  $C^{14}$  la concentración plasmática máxima de Simvastatina y sus metabolitos se observa aproximadamente a las 2 horas de la administración y declina rápidamente hasta el 10% de la concentración máxima en un lapso de 12 horas. La Simvastatina sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado, su principal sitio de acción, con la consiguiente eliminación de la droga en la bilis. Por este motivo, se estima que la disponibilidad de la droga en la circulación general es baja. Tanto la Simvastatina como su  $\beta$ -hidroxiácido activo presentan una elevada unión a las proteínas plasmáticas (95%). Los metabolitos activos principales son el  $\beta$ -hidroxiácido y los derivados 6-hidroxi, 6-hidroximetil y 6-exometilene. Luego de la administración oral, 13% de la dosis es eliminada en la orina y 60% en las heces.

Ezetimibe: Administrado por vía oral Ezetimibe se absorbe y es ampliamente conjugado a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo que alcanza la concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ) entre 1 y 2 horas después. Los alimentos no alteran la absorción. Tanto Ezetimibe como Ezetimibe-glucurónido presentan una elevada unión a las proteínas del plasma (> 90%). El metabolismo oxidativo de Ezetimibe es mínimo. Ezetimibe es principalmente metabolizado mediante conjugación con ácido glucurónico en el intestino y en el hígado, con posterior eliminación biliar y renal. Los principales compuestos detectados en el plasma son Ezetimibe (10 a 20%) y Ezetimibe-glucurónido (80 a 90%), ambos son eliminados del plasma lentamente con una vida media de alrededor de 22 horas. El trazado de la curva de concentración tiempo indicaría circulación enterohepática. Aproximadamente el 80% de la dosis se recupera en las heces (principalmente como Ezetimibe) y el 10% en la orina (principalmente como Ezetimibe-glucurónido). En los ancianos se han informado concentraciones plasmáticas 2 veces mayores que en los individuos jóvenes. En niños y adolescentes de 10 a 18 años la farmacocinética fue similar que en los adultos. No se

GUSTAVO G. SANTOLI  
APODERADO

ROEMMERS SAICF  
JORGELINA D'ANGELO  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 2.630

ESV



ORIGINAL



ROEMMERS



11925

cuenta con datos en niños menores de 10 años. Las mujeres presentan concentraciones plasmáticas ligeramente superiores (> 20%) que los varones. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa presentan un aumento de la AUC de 3 a 6 veces. Por tal motivo, **VASOTENAL EZ** no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. Los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina  $\leq$  30 ml/minuto) presentan un aumento de la AUC de alrededor de 1,5 veces.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Las dosis de Simvastatina deben adaptarse a cada paciente en particular de acuerdo con los niveles séricos basales de colesterol-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta obtenida.

**VASOTENAL EZ** se toma una vez al día por la noche, con las comidas o lejos de ellas.

La dosis inicial recomendada es un comprimido de **VASOTENAL EZ** 10/20 mg por día. En los pacientes que no requieran un tratamiento muy enérgico se puede iniciar el tratamiento con un comprimido de **VASOTENAL EZ** 10/10 mg por día.

En los pacientes que requieran un tratamiento más enérgico se emplearán dosis de hasta 10 mg / 40 mg, debiendo recurrirse en estos casos a la administración adicional de Simvastatina por separado hasta completar la dosis requerida. Podrán seguir recibiendo dosis de 80 mg/día aquellos pacientes que vienen recibiendo dicha dosis por más de 12 meses sin signos de compromiso muscular.

Los ajustes de la dosis deben realizarse a intervalos de dos semanas o mayores. Se recomienda controlar periódicamente la colesterolemia y considerar la reducción de la dosis de Simvastatina si el colesterol disminuye a valores significativamente menores de los esperados.

En la hipercolesterolemia familiar homocigota la dosis recomendada es de 10/40 mg/día administrados en una sola toma a la noche, debiendo recurrirse en estos casos a la administración adicional de Simvastatina por separado hasta completar la dosis requerida. En esta indicación **VASOTENAL EZ** debe usarse como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (por ej. aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no se encuentran disponibles.

En los pacientes en tratamiento con ciclosporina no debe superarse la dosis de 10/10 mg/día (ver Advertencias, Músculo esquelético).

GUSTAVO G. SANTOLI  
APODERADO

ROEMMERS SAICF  
JORGELINA D'ANGELO  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. 12.623

ESU

No es necesario el ajuste de la dosis en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Se recomienda administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina  $\leq 30$  ml/minuto).

Se recomienda no administrarlo a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación Child Pugh de 7 o mayor).

### CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad reconocida a cualquiera de los componentes de este medicamento o a otras estatinas. No administrar a pacientes con enfermedad hepática activa, alcoholismo crónico o con valores elevados de enzimas hepáticas de origen desconocido.

**VASOTENAL EZ** está contraindicado en asociación con Itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa, nefazodona, gemfibrozil, ciclosporina y danazol.

**Embarazo:** **VASOTENAL EZ** está contraindicado durante el embarazo. La administración de **VASOTENAL EZ** a mujeres en edad fértil se realizará sólo cuando sea altamente improbable el embarazo y luego de informar debidamente sobre los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente quedara embarazada, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato.

**Lactancia:** **VASOTENAL EZ** 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 **VASOTENAL EZ** no deben amamantar a sus niños.

### ADVERTENCIAS

#### Músculo esquelético

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

Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza

GUSTAVO G. SANTOLI  
APODERADO

ROEMMERS SAICF  
ORCELINA D'ANGELO  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.L. 12.533

ESU

clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de CPK, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.

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

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

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

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

Hipolipemiantes que pueden causar miopatía cuando se los administra solos: Fibratos (excluyendo el gemfibrozil, ya que su asociación con simvastatina está contraindicada) o ácido nicotínico (niacina) administrado en dosis hipolipemiantes (> 1 g/día).

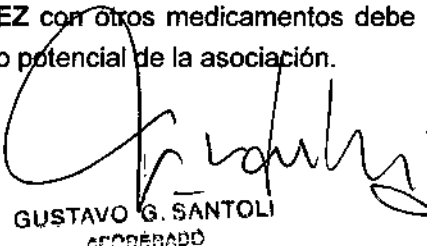
Otras drogas: Amiodarona, amlodipina, verapamilo o diltiazem con dosis altas de Simvastatina

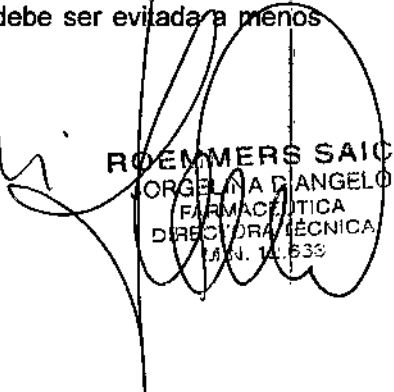
El riesgo de miopatía/rabdomiolisis está relacionado con la dosis de Simvastatina.

Por lo tanto,

- 1) Está contraindicado el uso concomitante de **VASOTENAL EZ** con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, drogas anti HIV inhibitoras de la proteasa, nefazodona, danazol o grandes cantidades de jugo de pomelo (más de 1 litro por día). Se recomienda evitar el consumo concomitante de jugo de pomelo en pacientes que se encuentran recibiendo simvastatina. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, se recomienda suspender el tratamiento con **VASOTENAL EZ**. Debe evitarse el tratamiento concomitante con otras drogas que sean inhibitoras potentes del CYP3A4 en dosis terapéuticas, a menos que el beneficio de la asociación sobrepase los riesgos aumentados.
- 2) Está contraindicado el uso concomitante de **VASOTENAL EZ** con gemfibrozil y debe evitarse el uso concomitante con otros fibratos porque aumenta el riesgo cuando se los emplea concomitantemente con Simvastatina y se desconoce la eficacia y seguridad del uso simultáneo con Ezetimibe.
- 3) La dosis de **VASOTENAL EZ** no debe exceder los 10/10 mg/día en los pacientes que se encuentren en tratamiento con ciclosporina o dosis hipolipemiantes de niacina (> 1g /día). La asociación de **VASOTENAL EZ** con otros medicamentos debe ser evitada a menos que el beneficio justifique el riesgo potencial de la asociación.

ESV

  
GUSTAVO G. SANTOLI  
APODERADO

  
ROEMMERS SAICF  
JORGEINA DI ANGELO  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. 14.633

ORIGINAL



ROEMMERS

11925



- 4) Está contraindicada la administración de **VASOTENAL EZ** a pacientes que se encuentran en tratamiento con ciclosporina, nefazodona, danazol e inhibidores de proteasa.
- 5) La dosis de **VASOTENAL EZ** no debe exceder los 10 mg/día en pacientes en tratamiento con verapamilo o diltiazem.
- 6) La dosis de **VASOTENAL EZ** no debe exceder los 20 mg/día en pacientes en tratamiento con amiodarona y/o amlodipina. El uso de dosis mayores debe ser evitado a menos que el beneficio clínico sobrepase el riesgo aumentado de miopatía.
- 7) Todos los pacientes que inicien el tratamiento o a los que se les aumente la dosis de **VASOTENAL EZ**, deben ser informados sobre el riesgo de miopatía y sobre la conveniencia de comunicar rápidamente cualquier dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad muscular sin causa aparente. El tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente si se diagnostica o se sospecha miopatía. La presencia de estos síntomas y/o una CPK aumentada más de 10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, los síntomas se resuelven y la CPK se normaliza cuando se interrumpe el tratamiento precozmente. Debe considerarse la determinación periódica de la CPK al iniciar el tratamiento y cuando se aumentan las dosis, aunque este control no asegura la prevención de la miopatía.
- 8) Muchos de los pacientes que presentaron rabdomiolisis tenían cuadros clínicos complicados incluyendo insuficiencia renal preexistente, usualmente como consecuencia de una diabetes de larga evolución. Estos pacientes requieren mayor control clínico. El tratamiento debe ser temporalmente discontinuado unos pocos días antes de la cirugía mayor programada o cuando sobrevienen condiciones médicas o quirúrgicas importantes.

#### Disfunción hepática

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

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

GUSTAVO G. SANTOLI  
APODERADO

ROEMMERS SAICF  
JORGILINA D'ANGELO  
FARMACÉUTICA  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
M.N. 12.533

ESV

ORIGINAL



**ROEMMERS**

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

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

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

### PRECAUCIONES

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

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

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

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

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

### Interacciones medicamentosas

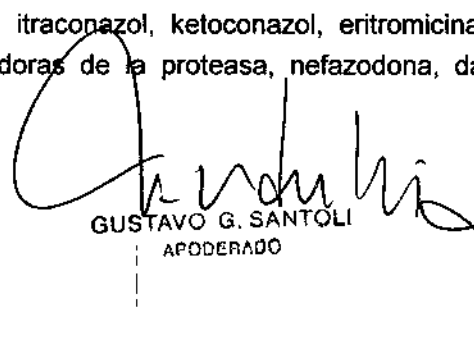
No se han informado interacciones farmacocinéticas de importancia con la administración concomitante de Ezetimibe y Simvastatina.

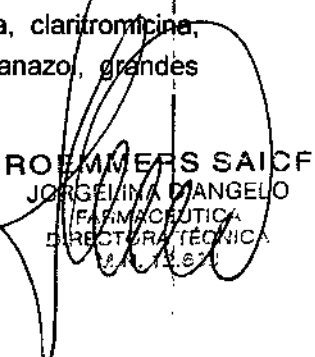
#### Simvastatina:

*Interacciones mediadas por el CYP3A4:* La Simvastatina es metabolizada por el CYP3A4 pero no inhibe su actividad, por lo tanto, se considera poco probable que afecte las concentraciones plasmáticas de otras drogas metabolizadas por el CYP3A4. Los inhibidores potentes del CYP3A4 (ciclosporina, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, drogas anti HIV inhibidoras de la proteasa, nefazodona, danazol, grandes

11925  
A.N.M.A.T.  
FOLIO 73  
DE ENTRADAS

ESV

  
GUSTAVO G. SANTOLI  
APODERADO

  
ROEMMERS SAICF  
JORGELINA D'ANGELO  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
A.N.M.A.T.

cantidades de jugo de pomelo (más de 1 litro/día) pueden aumentar el riesgo de miopatía por reducción de la eliminación de Simvastatina. Deberá evitarse el consumo concomitante de jugo de pomelo en pacientes que se encuentran recibiendo simvastatina.

*Interacciones con drogas hipolipemiantes que pueden causar miopatía por sí solas:* Fibratos (excluyendo el gemfibrozil, ya que su asociación con simvastatina está contraindicada), niacina (ácido nicotínico, > 1 g/día).

*Verapamilo o diltiazem:* En los pacientes en tratamiento concomitante con verapamilo o diltiazem la dosis de VASOTENAL no debe exceder los 10 mg/día.

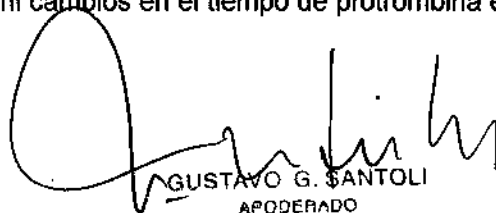
*Amiodarona y/o Amlodipina:* En los pacientes en tratamiento concomitante con amiodarona y/o amlodipina la dosis de VASOTENAL no debe exceder los 20 mg/día.

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

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

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

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

  
GUSTAVO G. SANTOLI  
APODERADO

  
ROEMMERS SAICF  
JORGELIN D'ANGELO  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
C.N. 12503

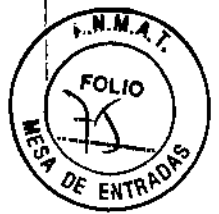
ESN

ORIGINAL



ROEMMERS

1925



Ezetimibe:

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

*Fibratos:* Tanto los fibratos como Ezetimibe aumentan la concentración de colesterol en la bilis. Se recomienda no administrar esta asociación hasta que se demuestre su seguridad y eficacia. El fenofibrato y el gemfibrozil aumentaron 50 y 70% respectivamente, la concentración plasmática de Ezetimibe.

*Ciclosporina:* Se ha informado aumento de la concentración plasmática de Ezetimibe en pacientes transplantados renales en tratamiento con ciclosporina. Se recomienda control estricto de los pacientes en tratamiento con Ezetimibe y ciclosporina.

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

**REACCIONES ADVERSAS**

Se ha informado que la asociación de Ezetimibe con Simvastatina en dosis de 10/10 mg a 10/80 mg es generalmente bien tolerada. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas con la asociación fueron: Astenia, artralgia, mialgia, mareos y cefalea.

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

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

Ocasionalmente se han informado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Simvastatina sola: cefalea, dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, astenia, náuseas y dispepsia.

Los siguientes efectos han sido comunicados durante el tratamiento con estatinas. No todos los efectos incluidos han estado asociados necesariamente con la Simvastatina:

*Esqueléticos:* calambres musculares, mialgia, miopatía, rabdomiolisis, artralgias, miopatía necrotizante inmunomediada.

GUSTAVO G. SANTOLI  
APODERADO

ROEMMERS SAICF  
JORGELINA D'ANGELO  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. 12.633

ESV

ORIGINAL



ROEMMERS

11925



*Neurológicos:* temblor, mareos, vértigo, disminución de la memoria, parestesia, neuropatía periférica, ansiedad, insomnio, depresión.

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

*Gastrointestinales:* dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, náuseas, vómitos, pancreatitis, hepatitis, ictericia.

*Piel:* Alopecia, prurito, erupción.

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

*Ojos:* Progresión de las cataratas, oftalmoplejía.

*Anormalidades de laboratorio:* Aumento de las transaminasas, de la fosfatasa alcalina, de la gamma-glutamil transpeptidasa y de la bilirrubina; anomalías en las pruebas de función tiroidea. Alrededor del 5% de los pacientes presentó elevación de la CPK de 3 o más veces el valor normal en una o más ocasiones, este aumento es atribuible a la fracción no cardíaca de la CPK. Generalmente no se informó dolor o disfunción muscular.

**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 Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html).

**Sobredosificación:**

No se han informado casos de sobredosis con la asociación de Ezetimibe y Simvastatina.

Simvastatina: Se han informado unos pocos casos de sobredosis de Simvastatina en seres humanos, sin presentarse síntomas específicos. La dosis máxima administrada fue de 3600 mg. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. Se desconoce si la Simvastatina y sus metabolitos son dializables. Ezetimibe: No se han informado casos de sobredosis con Ezetimibe. En caso de sobredosis se recomienda tratamiento sintomático y de soporte. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse

GUSTAVO G. SANTOLI  
APODERADO

ROEMMERS SAICF  
JORGILINA D'ANGELO  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. 12.653

ESV



ORIGINAL



**ROEMMERS**

11925



con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

**PRESENTACIONES**

**VASOTENAL EZ 10:** Envases conteniendo: 10; 15; 20; 30; 60 y 100 comprimidos.

**VASOTENAL EZ 20:** Envases conteniendo: 10; 15; 20; 30; 60 y 100 comprimidos.

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

**Fecha de última revisión:**

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

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°: 51.880**

**Directora Técnica: Dra. Jorgelina D'Angelo – Farmacéutica**

**LABORATORIO ROEMMERS S.A.I.C.F.  
Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires**

Información al consumidor ☎ 0-800-333-5658

**GUSTAVO G. SANTOLI  
APODERADO**

**ROEMMERS SAICF  
JORGELINA D'ANGELO  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. 12.663**

ESV