



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-95022104-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-95022104-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ORGANON ARGENTINA S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EZETROL / EZETIMIBE, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / EZETIMIBE 10 mg; aprobada por Certificado N° 50.815.

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

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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 ORGANON ARGENTINA S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada EZETROL / EZETIMIBE, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / EZETIMIBE 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-103076160-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-103076149-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.815, cuando 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 prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-95022104-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.09.19 23:14:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.19 23:14:55 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

EZETROL®

Ezetimibe 10 mg

Comprimidos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido contiene: **Ezetimibe micronizado 10 mg**. Excipientes: Lactosa monohidratada 55 mg; Celulosa microcristalina 20 mg; Povidona 4 mg; Croscarmelosa sódica 8 mg; Laurilsulfato de sodio 2 mg; Estearato de magnesio 1 mg.

DESCRIPCIÓN

EZETROL (ezetimibe) se describe químicamente como 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3-(4-fluorofenil)-3(S)-hidroxipropil]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2-acetidinona. La fórmula empírica es $C_{24}H_{21}F_2NO_3$. Su peso molecular es 409,4. Ezetimibe es un polvo blanco, cristalino, muy soluble en etanol, metanol y acetona y prácticamente insoluble en agua. Su punto de fusión se encuentra aproximadamente a 163°C y resulta estable a temperatura ambiente.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

EZETROL (ezetimibe) es una nueva clase de compuestos hipolipemiantes que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y los esteroides vegetales relacionados.

Según Código ATC se clasifica como: C10AX09 – Otros agentes modificadores de lípidos.

INDICACIONES

Hipercolesterolemia primaria

EZETROL, administrado con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) o solo, está indicado como tratamiento adyuvante de la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total (Total-C), colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B), y triglicéridos (TG) y el colesterol que no es de alta densidad (no-HDL-C) y para el incremento del colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C), en pacientes adultos y adolescentes (10 a 17 años) con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no-familiar).

EZETROL, administrado en combinación con fenofibrato, está indicado como tratamiento adyuvante de la dieta para la reducción del colesterol total elevado, LDL-C, Apo B y no-HDL-C en pacientes adultos con hiperlipidemia mixta.

Prevención de enfermedad cardiovascular

EZETROL, administrado con estatina, está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable, o necesidad de revascularización), en pacientes con enfermedad coronaria (EC).

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

Prevención de Eventos Vasculares Mayores en Enfermedad Renal Crónica

EZETROL, administrado con simvastatina, está indicado para reducir el riesgo de eventos vasculares mayores (infarto de miocardio no fatal o muerte de causa cardíaca, accidente cerebrovascular, o proceso de revascularización) en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo)

EZETROL, administrado con una estatina, está indicado para la reducción de los niveles elevados de C-T y LDL-C en pacientes adultos y adolescentes (10 a 17 años) con HFHo. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, LDL aféresis).

Sitosterolemia Homocigota (Fitosterolemia)

EZETROL está indicado para la reducción de los niveles elevados de sitosterol y campesterol en pacientes con sitosterolemia familiar homocigota.

MECANISMO DE ACCIÓN

EZETROL es una sustancia activa y potente por vía oral, con un mecanismo original de acción que difiere del de otras clases de compuestos reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas, agentes secuestrantes de ácidos biliares [resinas], fibratos y estanoles vegetales).

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

Ezetimibe se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, dando lugar a una disminución en la llegada de colesterol intestinal al hígado. Esto determina una reducción en las reservas de colesterol hepático y un incremento en la depuración de colesterol de la sangre. Ezetimibe no aumenta la excreción de ácidos biliares (como los secuestrantes de ácidos biliares) y no inhibe la síntesis de colesterol en el hígado (como las estatinas).

FARMACODINAMIA

En un ensayo clínico de 2 semanas realizado en 18 pacientes hipercolesterolémicos, EZETROL inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54%, en comparación con el placebo. Al inhibir la absorción del colesterol intestinal, ezetimibe reduce la llegada de colesterol al hígado. Las estatinas disminuyen la síntesis de colesterol en el hígado. La combinación de estos mecanismos diferentes brinda una reducción del colesterol complementaria. EZETROL, administrado junto con una estatina, determina una disminución de los niveles de CT, LDL-C, Apo B, no HDL-C y TG, y un incremento del HDL-C en los pacientes con hipercolesterolemia, superior a la de cada tratamiento administrado solo.

La administración de EZETROL con fenofibrato resulta efectiva para mejorar los niveles séricos de CT, LDL-C, Apo B, TG, HDL-C y no-HDL-C, en pacientes con hiperlipidemia mixta.

Los ensayos clínicos demostraron que los niveles elevados de CT, LDL-C y Apo B, la principal proteína constitutiva de la LDL, promueven la aterosclerosis humana. Adicionalmente, la disminución de los niveles de HDL-C está asociada con el desarrollo de aterosclerosis. Los estudios epidemiológicos han establecido que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular varían directamente con la concentración de CT y LDL-C e inversamente con los niveles de HDL-C. Al igual que las LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos, incluyendo las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y los remanentes, también pueden promover la aterosclerosis.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

Se llevaron a cabo una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimibe en inhibir la absorción del colesterol. Ezetimibe inhibió la absorción de ^{14}C -colesterol sin producir efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o vitaminas liposolubles A y D.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Después de la administración oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se une extensamente a un glucurónido fenólico (ezetimibe-glucurónido) farmacológicamente activo. La concentración plasmática máxima promedio ($C_{m\acute{a}x}$) de ezetimibe-glucurónido se alcanza en el lapso de 1 a 2 horas y la de ezetimibe dentro de 4 a 12 horas. La biodisponibilidad absoluta de ezetimibe no puede determinarse dado que el compuesto es virtualmente insoluble en el medio acuoso adecuado para inyección.

La administración concomitante de alimentos (comidas ricas en grasas o no-grasas) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de la droga cuando se administró como EZETROL comprimidos de 10 mg. EZETROL puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

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

Metabolismo

Ezetimibe se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado a través de la conjugación con glucurónido (una reacción fase II) con la subsecuente excreción biliar. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción fase I). Ezetimibe y ezetimibe-glucurónido son los principales compuestos derivados de la droga detectados en el plasma y constituyen aproximadamente un 10 a 20%, y un 80 a 90% del total de la droga en plasma, respectivamente. Tanto ezetimibe como ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma y evidencian una significativa recirculación enterohepática. La vida media de ezetimibe y ezetimibe-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación

Con posterioridad a la administración de ^{14}C -ezetimibe (20 mg) a sujetos humanos, el ezetimibe total dio cuenta de aproximadamente el 93% de la radioactividad total del plasma. Aproximadamente el 78% y el 11% de la radioactividad administrada se recuperaron en heces y orina, respectivamente, tras un período de recolección de 10 días. Después de 48 horas, no se registraron niveles detectables de radiactividad en plasma.

Características según los pacientes (Poblaciones especiales)

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de ezetimibe resultó similar entre los niños ≥ 6 años y los adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos de la población de niños $<$ de 6 años.

Pacientes geriátricos

Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son aproximadamente el doble en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en comparación

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

con los jóvenes (18 a 45 años). La reducción del LDL-C y el perfil de seguridad son comparables en las personas de edad avanzada y en los sujetos jóvenes tratados con EZETROL. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

Después de una dosis única de ezetimibe de 10 mg, el área bajo la curva (AUC) promedio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child Pugh 5 a 6), en comparación con los sujetos sanos. En un estudio de 14 días, con dosis múltiples (10 mg diarios), en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntaje de Child Pugh 7 a 9), el AUC promedio de ezetimibe total aumentó alrededor de 4 veces en el día 1 y el día 14, en comparación con los sujetos sanos. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Dado que no se conocen los efectos del aumento de exposición al ezetimibe en los pacientes con disfunción hepática moderada o grave (puntaje de Child Pugh >9), no se recomienda el tratamiento con ezetimibe en estos pacientes (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Insuficiencia renal

Luego de la administración de una dosis única de ezetimibe de 10 mg a pacientes con enfermedad renal grave (n=8; depuración de creatinina promedio ≤ 30 ml/min/1,73 m²), el AUC promedio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n=9). Este resultado no se considera clínicamente significativo. En los pacientes con insuficiencia renal no es necesario un ajuste de la dosis. Un paciente adicional en este estudio (post-transplante renal y recibiendo múltiples medicaciones, incluida ciclosporina) tuvo una exposición 12 veces mayor al ezetimibe total.

Género

Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son levemente superiores (<20%) en las mujeres que en los hombres. La reducción del LDL-C y el perfil de seguridad resultaron comparables en los hombres y mujeres tratados con ezetimibe. Por lo tanto, no se requieren ajustes de la dosis vinculados al género.

Raza

En base a los resultados de un meta-análisis de estudios farmacocinéticos, no hubo diferencias farmacocinéticas entre la población negra y la caucásica.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

El paciente debe estar sometido a una dieta hipolipemiente adecuada y debe continuar con la misma durante el tratamiento con EZETROL.

Uso en pacientes con Hipercolesterolemia Primaria

La dosis recomendada de EZETROL es 10 mg una vez por día, utilizado solo o en combinación con una estatina o fenofibrato. EZETROL puede administrarse en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

Uso en pacientes con Enfermedad Coronaria

Terapia de combinación con una estatina

Para incrementar la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria, EZETROL 10 mg puede administrarse con una estatina con un probado beneficio cardiovascular.

Uso en pacientes con Insuficiencia Renal / Enfermedad Renal Crónica

Monoterapia

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (Ver *Características según los pacientes (Poblaciones Especiales)*).

Terapia en combinación con Simvastatina

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG ≥ 60 ml/min/1.73m²) no se requieren ajustes en la posología de la simvastatina. En pacientes con enfermedad renal crónica y una TFG < 60 ml/min/1.73m², la dosis de EZETROL es de 10 mg y la dosis de simvastatina 20 mg una vez por día por la noche. En estos pacientes, el uso de dosis más altas debe ser cuidadosamente monitoreado (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Características según los pacientes (Poblaciones Especiales)*, ESTUDIOS CLÍNICOS, *Prevención de Eventos Vasculares Mayores en Enfermedad Renal Crónica*).

Uso en pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada (Ver *Características según los pacientes (Poblaciones Especiales)*).

Uso en los pacientes pediátricos

Niños y adolescentes ≥ 6 años: No se requieren ajustes de la dosis (Ver *Características según los pacientes (Poblaciones Especiales)*).

Niños < 6 años: No se recomienda el tratamiento con EZETROL.

Uso en la insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child Pugh 5 a 6) no se requiere un ajuste de la dosis. El tratamiento con ezetimibe no se recomienda en los pacientes con disfunción hepática moderada (puntaje de Child Pugh 7 a 9) o grave (puntaje de Child Pugh > 9) (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS y *Características según los pacientes (Poblaciones Especiales)*).

Co-administración con secuestradores de ácidos biliares

EZETROL debe administrarse dos o más horas antes, o cuatro o más horas después de la administración de un secuestrador de ácidos biliares.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

Cuando EZETROL se administre en combinación con una estatina o fenofibrato por favor remitirse al prospecto interno de ese medicamento en particular.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Cuando EZETROL se administre en combinación con una estatina o fenofibrato por favor remitirse al prospecto interno de ese medicamento en particular.

Enzimas hepáticas

En estudios de co-administración controlados, en los que los pacientes recibieron EZETROL en combinación con una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 veces el límite superior normal [LSN]). Cuando EZETROL se administre concomitantemente con una estatina, las pruebas de función hepática se deben llevar a cabo al inicio del tratamiento y según las recomendaciones de la estatina (Ver REACCIONES ADVERSAS).

En IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) [Mayor reducción: Estudio internacional sobre la eficacia de Vytorin], 18.144 pacientes con enfermedad coronaria recibieron azarosamente ezetimibe/simvastatina 10/40 mg al día ($n = 9.067$) o simvastatina 40 mg al día ($n = 9.077$). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de las elevaciones consecutivas de las transaminasas (>3 veces el Límite Superior Normal) fue 2,5% para ezetimibe/simvastatina y 2,3% para simvastatina (Ver REACCIONES ADVERSAS).

En un estudio clínico en el cual 9.000 pacientes con Enfermedad Renal Crónica fueron randomizados para recibir EZETROL 10 mg combinado con 20 mg de simvastatina por día ($N = 4.650$) o placebo ($N = 4.620$) (con un seguimiento medio de 4,9 años), la incidencia de transaminasas elevadas (> 3 veces el Límite Superior Normal) fue de 0,7% para EZETROL combinado con simvastatina frente a 0,6% para placebo (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Músculo esquelético

En los ensayos clínicos no hubo una mayor incidencia de miopatía o rabdomiólisis asociada con EZETROL en comparación con la rama control pertinente (placebo o estatina sola). Sin embargo, miopatía y rabdomiólisis son reacciones adversas conocidas de las estatinas y otras drogas hipolipemiantes. En los ensayos clínicos, la incidencia de CPK >10 veces el LSN fue del 0,2% para EZETROL versus el 0,1% para el placebo, y del 0,1% para EZETROL co-administrado con una estatina versus el 0,4% para las estatinas solas.

En la experiencia post-comercialización con EZETROL, han sido reportados casos de miopatía y rabdomiólisis independientemente de la casualidad. La mayor parte de los pacientes que desarrollan rabdomiólisis estaban tomando estatina previamente al inicio de la terapia con EZETROL. Sin embargo, la rabdomiólisis ha sido reportada muy raramente con EZETROL en monoterapia y muy raramente con la adición de EZETROL a agentes conocidos de estar asociados a un mayor riesgo de rabdomiólisis. Todos los pacientes que inician la terapia con EZETROL deben ser advertidos del riesgo de miopatía y deben informar rápidamente acerca de cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad. EZETROL y cualquier estatina que el paciente esté tomando concomitantemente debe suspenderse inmediatamente si se sospecha o se diagnostica una miopatía. La

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

presencia de estos síntomas y un nivel de creatina fosfoquinasa (CPK) >10 veces el límite superior normal indican miopatía.

En el estudio IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con enfermedad coronaria recibieron azarosamente ezetimibe/simvastatina 10/40 mg al día (n = 9.067) o simvastatina 40 mg al día (n = 9.077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para ezetimibe/simvastatina y el 0,1% para la simvastatina, donde se definió miopatía como debilidad muscular inexplicable o dolor con CK sérica ≥ 10 veces el límite superior normal (LSN) o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para ezetimibe/simvastatina y 0,2% para la simvastatina, donde se definió la rabdomiólisis como debilidad muscular inexplicable o dolor con CK sérica ≥ 10 veces el LSN con evidencia de lesión renal, ≥ 5 X LSN y < 10 X LSN en dos ocasiones consecutivas con evidencia de lesión renal o CK ≥ 10.000 UI/l sin evidencia de lesión renal (Ver REACCIONES ADVERSAS).

En un estudio clínico en el cual 9.000 pacientes con Enfermedad Renal Crónica fueron randomizados para recibir EZETROL 10 mg combinado con 20 mg de simvastatina por día (N= 4.650) o placebo (N= 4.620) (con un seguimiento medio de 4,9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0,2% para EZETROL combinado con simvastatina frente a 0,1% para placebo (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Insuficiencia hepática

Debido a que no se conocen los efectos del incremento de la exposición a ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, no se recomienda el empleo de EZETROL en estos pacientes (Ver *Características según los pacientes (Poblaciones Especiales)*).

Fibratos

No ha sido estudiada la co-administración de ezetimibe con fibratos distintos del fenofibrato. Por lo tanto, no está recomendada la co-administración de EZETROL y fibratos (distintos del fenofibrato) (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Fenofibrato

Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe EZETROL y fenofibrato, debe indicarse estudios de vesícula biliar y considerarse una terapia hipolipemiente alternativa (Ver REACCIONES ADVERSAS y el Prospecto de fenofibrato).

Ciclosporina

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimibe en el curso de esquemas de tratamiento con ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en los pacientes que reciben EZETROL y ciclosporina (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Anticoagulantes

Si EZETROL se administra junto a warfarina o algún otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, la Razón Internacional Normalizada (RIN) debe ser monitoreada apropiadamente (Ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

USO DURANTE EL EMBARAZO

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la droga durante el embarazo. Los estudios realizados en animales a los que se administró ezetimibe solo, no indican efectos nocivos directos o indirectos en lo que respecta a gestación, desarrollo fetal/embrionario, parto o desarrollo posnatal. No obstante, se recomienda precaución cuando se prescriba la droga a una mujer durante la gestación.

Cuando ezetimibe se administró en combinación con lovastatina, simvastatina, pravastatina o atorvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios de desarrollo embrionario-fetal en ratas gestantes. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas.

Cuando ezetimibe sea administrado en combinación con una estatina, por favor remitirse al prospecto interno de esa estatina en particular.

USO DURANTE LA LACTANCIA

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

USO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

En un ensayo clínico controlado de 12 semanas se han evaluado la seguridad y eficacia de EZETROL en pacientes de 6 a 10 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar. Los niños tratados con EZETROL tenían un perfil similar de reacciones adversas al de los pacientes adultos tratados con EZETROL. En este estudio, no hubo en general ningún efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en los niños o las niñas. Sin embargo, no se han estudiado los efectos de ezetimibe en el crecimiento y la maduración sexual en periodos de tratamiento de más de 12 semanas (Ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS y ESTUDIOS CLÍNICOS, Estudios clínicos en pacientes pediátricos (6 a 17 años)).

La seguridad y eficacia de la co-administración de EZETROL junto a simvastatina en pacientes de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica ha sido evaluada en un ensayo clínico controlado en varones adolescentes y en niñas en las cuales había pasado al menos un año de su menarca. Los pacientes adolescentes tratados con EZETROL y hasta 40 mg/día de simvastatina tuvieron un perfil de efectos adversos similar al de adultos tratados con simvastatina y EZETROL. En este estudio controlado, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento o la maduración sexual en los adolescentes o niñas, ni ningún efecto en la longitud del ciclo menstrual en las niñas (Ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACION, REACCIONES ADVERSAS y ESTUDIOS CLINICOS, Estudios clínicos en pacientes pediátricos (6 a 17 años)).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

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

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

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

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes post-trasplante renal con un clearance de creatinina >50 ml/min con una dosis estable de ciclosporina, una única dosis de 10 mg de ezetimibe provocó un incremento de 3,4 veces (rango de 2,3 a 7,9 veces) la media del área bajo la curva del ezetimibe total comparado con una población sana de control de otro estudio (n=17). En otro estudio diferente, un paciente trasplantado renal con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 13,2 ml/min/1,73 m²) que recibía medicación múltiple, incluyendo ciclosporina, mostró una exposición doce veces mayor al ezetimibe comparado a los casos control. En un estudio cruzado, de dos períodos, en 12 sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimibe durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7, dio lugar a un incremento promedio del 15 % en el AUC de la ciclosporina (rango 10% de disminución a 51% de aumento), en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Fibratos: La seguridad y eficacia de ezetimibe co-administrado con fenofibrato ha sido evaluada en un estudio clínico (ver REACCIONES ADVERSAS y ESTUDIOS CLÍNICOS, EZETROL co-administrado con fenofibrato). No ha sido estudiada la co-administración de ezetimibe con otros fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis y producir así colelitiasis. En un estudio preclínico en perros, ezetimibe aumentó el colesterol en la vesícula biliar. Aunque la relevancia de este hallazgo preclínico para los seres humanos es desconocida, la administración conjunta de EZETROL con fibratos (excepto fenofibrato), no se recomienda hasta que su uso en pacientes sea estudiado.

Fenofibrato: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato aumentó las concentraciones totales de ezetimibe alrededor de 1,5 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo.

Gemfibrozil: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozil aumentó las concentraciones totales de ezetimibe aproximadamente 1,7 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles.

Estatinas: No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas durante la co-administración de ezetimibe con atorvastatina, simvastatina,

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

Anticoagulantes: La administración concomitante de ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina y en el tiempo de protrombina en un estudio en 12 hombres adultos sanos. Se reportaron casos de valores aumentados de la Razón Internacional Normalizada (RIN) posterior a la comercialización en pacientes que habían añadido a EZETROL a la terapia con warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tomando otros medicamentos (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

REACCIONES ADVERSAS

Estudios clínicos de hasta 112 semanas de duración en los que se administró EZETROL 10 mg al día solo (N = 2.396), con una estatina (N = 11.308), o con fenofibrato (n = 185), los pacientes demostraron que: EZETROL fue generalmente bien tolerado, las reacciones adversas fueron generalmente leves y transitorias, la incidencia global de los efectos adversos reportados con EZETROL fue similar a la reportada con placebo, y la tasa de discontinuación debido a experiencias adversas fue comparable entre EZETROL y placebo.

Las siguientes reacciones adversas, frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), relacionadas a la droga fueron reportadas en pacientes que toman EZETROL solo (n = 2.396) y con una mayor incidencia que con placebo (n = 1.159), o en pacientes que toman EZETROL co-administrado con una estatina (n = 11.308) y con una incidencia mayor que administrando la estatina sola (n = 9.361).

EZETROL administrado en monoterapia

Parámetros Bioquímicos:

Poco frecuentes: Aumento de ALT y/o AST; Aumento de CPK sérica, Aumento de gamma-glutamil transferasa, pruebas de función hepática anormal.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: Tos.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, flatulencia.

Poco frecuentes: dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, náuseas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Poco frecuentes: artralgia, espasmos musculares, dolor de cuello.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Poco frecuentes: disminución del apetito.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: hipertensión, sofocos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: fatiga.

Poco frecuentes: dolor en el pecho; dolor.

EZETROL co-administrado con una estatina

Parámetros Bioquímicos:

Frecuentes: Aumento de ALT y/o AST.

Trastornos del Sistema Nervioso:

Frecuentes: cefalea.

Poco frecuentes: parestesia.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: sequedad de boca, gastritis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: prurito, sarpullido, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Frecuentes: mialgia.

Poco frecuentes: dolor de espalda, debilidad muscular y dolor en las extremidades.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: astenia, edema periférico.

EZETROL co-administrado con fenofibrato

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dolor abdominal.

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados durante

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

12 semanas y 576 hasta por 1 año. Este estudio no fue diseñado para comparar los grupos de tratamiento para eventos poco frecuentes. Las tasas de incidencia (95% IC) para elevaciones clínicamente importantes (>3 veces LSN, consecutivas) en las transaminasas séricas fueron 4,5% (1,9; 8,8) y 2,7% (1,2; 5,4) para monoterapia con fenofibrato y para EZETROL co-administrado con fenofibrato, respectivamente, ajustadas por tratamiento de exposición. Las correspondientes tasas de incidencia de colecistectomía fueron de 0,6% (0,0; 3,1) y 1,7% (0,6; 4,0) para la monoterapia con fenofibrato y co-administración de EZETROL con fenofibrato, respectivamente (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). No se observaron elevaciones de CPK > 10 veces LSN en ninguno de los grupos de tratamiento de este estudio.

Pacientes con enfermedad coronaria

En el estudio de IMPROVE IT (Ver Estudios Clínicos), con 18.144 pacientes tratados con ezetimibe/simvastatina 10/40 mg (n = 9.067, de los cuales 6% se les aumenta la dosis a ezetimibe/simvastatina 10/80 mg) o simvastatina 40 mg (n = 9.077, de los cuales 27% son les aumenta la dosis de simvastatina 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante un período de seguimiento medio de 6,0 años. Las tasas de interrupción debido a reacciones adversas fueron 10,6% para los pacientes tratados con ezetimibe/simvastatina y 10,1% para los pacientes tratados con simvastatina. La incidencia de miopatía fue 0,2% para ezetimibe/simvastatina y 0,1% para la simvastatina, donde se definió miopatía como debilidad muscular inexplicable o dolor con un CK sérica ≥ 10 veces el LSN o dos observaciones consecutivas de $CK \geq 5$ y < 10 veces el LSN. La incidencia de rbdomiólisis fue 0,1% para ezetimibe/simvastatina y 0,2% para la simvastatina, donde se definió la rbdomiólisis como debilidad muscular inexplicable o dolor con un CK sérica ≥ 10 veces el LSN con evidencia de lesión renal, $\geq 5 \times$ LSN y $< 10 \times$ LSN en dos ocasiones consecutivas con evidencia de lesión renal o $CK \geq 10.000$ UI/l sin evidencia de lesión renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 veces LSN) fue 2,5% para ezetimibe/simvastatina y 2,3% para la simvastatina (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). Se informaron efectos adversos relacionados con la vesícula biliar en el 3,1% frente al 3,5% de los pacientes asignados a ezetimibe/simvastatina y simvastatina, respectivamente. La incidencia de hospitalizaciones por colecistectomía fue 1,5% en ambos grupos de tratamiento. Durante el estudio fue diagnosticado cáncer (definida como cualquier nueva malignidad) en el 9,4% frente a 9,5%, respectivamente.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

En el estudio clínico SHARP (Ver ESTUDIOS CLÍNICOS, *Prevención de Eventos Vasculares Mayores en Enfermedad Renal Crónica*), con más de 9.000 pacientes tratados con EZETROL 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg al día (N=4.650) o placebo (N=4.620), los perfiles de seguridad fueron comparables durante un seguimiento medio de 4,9 años. En este ensayo, sólo se registraron eventos adversos graves y discontinuaciones debidas a reacciones adversas. Las tasas de discontinuación debidas a reacciones adversas fueron comparables (10,4% en pacientes tratados con EZETROL en combinación con simvastatina; 9,8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rbdomiólisis fue del 0,2% en los pacientes tratados con EZETROL en combinación con simvastatina y 0,1% en pacientes tratados con placebo. Elevaciones consecutivas de las transaminasas (>3 veces LSN) ocurrieron en el 0,7% de los pacientes tratados con EZETROL en combinación con simvastatina frente al 0,6% de los pacientes tratados con placebo (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). En este ensayo, no hubo aumentos estadísticamente significativos de la incidencia de efectos adversos pre-especificados, incluyendo cáncer (9,4% para EZETROL en combinación con simvastatina, 9,5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de los cálculos biliares o pancreatitis.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

Pacientes pediátricos (6 a 17 años)

En un estudio incluyendo pacientes pediátricos (6 a 10 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar (n=138), el perfil de seguridad y tolerancia del grupo tratado con EZETROL fue similar al de los pacientes adultos tratados con EZETROL (Ver USO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA y ESTUDIOS CLÍNICOS, *Estudios clínicos en pacientes pediátricos (6 a 17 años)*).

En un estudio con pacientes adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (N = 248), el perfil de seguridad y tolerabilidad del grupo al cual se había co-administrado EZETROL y simvastatina fue similar al de pacientes adultos a los cuales se co-administró EZETROL y simvastatina (Ver USO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA y ESTUDIOS CLÍNICOS, *Estudios clínicos en pacientes pediátricos (6 a 17 años)*).

Valores de laboratorio

En estudios clínicos controlados con monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST ≥ 3 veces LSN, consecutiva) fue similar entre EZETROL (0,5%) y placebo (0,3%). En los ensayos de administración concomitante, la incidencia fue del 1,3% en los pacientes tratados con EZETROL en combinación con una estatina y del 0,4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones por lo general fueron asintomáticas, no se asociaron con colestasis y retornaron a los valores basales después de interrumpido el tratamiento o con la continuación del mismo (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Los aumentos clínicamente importantes de CPK (≥ 10 veces LSN) en los pacientes tratados con EZETROL, administrado solo o en combinación con una estatina, fueron similares a las elevaciones observadas con el placebo o la estatina cuando se administraron solos, respectivamente.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han reportado en la experiencia post-comercialización, independientemente de la evaluación de la causalidad:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: trombocitopenia.

Trastornos del sistema nervioso: mareo, parestesia.

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis, estreñimiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia, miopatía/rabdomiólisis (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración: astenia.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis, colelitiasis, colecistitis; lesión hepática inducida por fármacos.

Trastornos psiquiátricos: depresión.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, FERTILIDAD Y DESARROLLO

En estudios de dos años realizados en ratones y ratas, ezetimibe no fue carcinogénico.

En una serie de pruebas *in vivo* e *in vitro* ezetimibe no resultó genotóxico. Las combinaciones de ezetimibe con atorvastatina, simvastatina, pravastatina o lovastatina no demostraron genotoxicidad en una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro*.

Ezetimibe no afectó la fertilidad de las ratas macho o hembra.

Ezetimibe no fue teratogénico en ratas o conejos y no afectó el desarrollo prenatal o posnatal. La administración concomitante de ezetimibe y estatinas no fue teratogénica en ratas. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas (fusión esternal, fusión de las vértebras caudales, reducción en el número de vértebras caudales) cuando ezetimibe (1.000 mg/kg; ≥ 146 veces la exposición humana a 10 mg diarios, en base al $AUC_{0-24\text{ h}}$ de ezetimibe total) se administró en combinación con lovastatina (2,5 y 25 mg/kg), simvastatina (5 y 10 mg/kg), pravastatina (25 y 50 mg/kg) o atorvastatina (5, 25 y 50 mg/kg). La exposición a la forma farmacológicamente activa de la estatina varió de 1,4 (atorvastatina) a 547 (lovastatina) veces la exposición humana a 10 mg diarios (simvastatina o atorvastatina) ó 20 mg diarios (lovastatina y pravastatina), en base al $AUC_{0-24\text{ h}}$.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Hipercolesterolemia primaria

Monoterapia

En dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo, con 1.719 pacientes con hipercolesterolemia primaria y de 12 semanas de duración, EZETROL 10 mg redujo significativamente los niveles de Total-C-, LDL-C, Apo B, no HDL-C y TG y aumentó los niveles de HDL-C en comparación con placebo (Ver Tabla 1). La reducción en LDL-C fue consistente con la edad, el sexo, la raza y el valor basal de LDL-C. Además, EZETROL no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de las vitaminas liposolubles A, D y E, no modificó el tiempo de protrombina y no afectó a la producción de hormonas esteroideas por la corteza suprarrenal.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

Tabla 1: Respuesta promedio de EZETROL en pacientes con hipercolesterolemia primaria (% de cambio del promedio desde el valor basal)

	Grupo de tratamiento	N	Total-C	LDL-C	Apo B	No HDL-C	TG ^a	HDL-C
Estudio 1	Placebo	205	+1	+1	-1	+1	-1	-1
	EZETROL	622	-12	-18	-15	-16	-7	+1
Estudio 2	Placebo	226	+1	+1	-1	+2	+2	-2
	EZETROL	666	-12	-18	-16	-16	-9	+1
Datos combinados (Estudios 1 y 2)	Placebo	431	0	+1	-2	+1	0	-2
	EZETROL	1288	-13	-18	-16	-16	-8	+1

^a % de cambio del promedio desde el valor basal

Co-administración con una simvastatina

EZETROL iniciado concomitantemente con una estatina

En cuatro estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo de 12 semanas, con 1.187 pacientes con hipercolesterolemia, EZETROL 10 mg se administró solo o con varias dosis de atorvastatina, simvastatina, pravastatina o lovastatina. En general, el incremento en la reducción de LDL-C fue independiente de la dosis o la estatina específica usada. Además, la reducción de LDL-C para EZETROL co-administrado con la dosis más baja probada (10 mg) de cualquiera de las estatinas fue similar o mayor que la reducción de LDL-C de la dosis más alta probada de la estatina correspondiente administrada sola (Tabla 2).

Tabla 2: % de cambio del promedio desde el valor basal de la concentración plasmática de LDL-C calculado para EZETROL administrado junto con estatinas

	Estudio con atorvastatina	Estudio con simvastatina	Estudio con pravastatina	Estudio con lovastatina
Placebo	+4	-1	-1	0
EZETROL	-20	-19	-20	-19
Estatina 10 mg	-37	-27	-21	-20
EZETROL + estatina 10 mg	-53	-46	-34	-34
Estatina 20 mg	-42	-36	-23	-26
EZETROL + estatina 20 mg	-54	-46	-40	-41
Estatina 40 mg	-45	-38	-31	-30
EZETROL + estatina 40 mg	-56	-56	-42	-46
Estatina 80 mg	-54	-45	-	-
EZETROL + estatina 80 mg	-61	-58	-	-

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

Datos combinados: todas las dosis de estatina	-44	-36	-25	-25
Datos combinados: EZETROL + todas las dosis de estatina	-56	-51	-39	-40

En un análisis combinado de todas las dosis de estatina + EZETROL, EZETROL tuvo un efecto beneficioso sobre el total-C, Apo B, no HDL-C, TG y HDL-C (Tabla 3).

Tabla 3: Análisis combinado del % de cambio del promedio desde el valor basal en Total-C, Apo B, no HDL-C, TG y HDL-C

	Total-C	Apo B	Non-HDL-C	TG ^a	HDL-C
EZETROL + Atorvastatina	-41	-45	-52	-33	+7
Atorvastatina sola	-32	-36	-41	-24	+4
EZETROL + Simvastatina	-37	-41	-47	-29	+9
Simvastatina sola	-26	-30	-34	-20	+7
EZETROL + Pravastatina	-27	-30	-36	-21	+8
Pravastatina sola	-17	-20	-23	-14	+7
EZETROL + Lovastatina	-29	-33	-38	-25	+9
Lovastatina sola	-18	-21	-23	-12	+4

^a % de cambio del promedio

EZETROL añadido al tratamiento previo con una estatina

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo de 8 semanas de duración, se aleatorizaron 769 pacientes con hipercolesterolemia que ya estaban con una estatina en monoterapia y que no habían alcanzado el objetivo señalado por el “National Cholesterol Education Program” (NCEP) para LDL-C (100 a 160 mg/dl, dependiendo de las características basales), a 10 mg de EZETROL o placebo, además de continuar recibiendo la estatina.

Entre los pacientes tratados con una estatina, que no habían logrado el objetivo para LDL-C al inicio (~82%), el objetivo para LDL-C fue alcanzado al final de estudio por el 72% y 19% de los pacientes aleatorizados a EZETROL y placebo, respectivamente.

EZETROL, añadido al tratamiento previo con una estatina, disminuyó significativamente los valores de Total-C, LDL-C, Apo B, no HDL-C y TG y elevó los valores de HDL-C, en comparación con placebo (Tabla 4). Las reducciones de LDL-C fueron consistentes en todas las estatinas.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

Tabla 4: Respuesta promedio a la adición de EZETROL a la terapia en curso con estatinas^a en pacientes con hipercolesterolemia (% de cambio del promedio desde el valor basal)

Tratamiento (Dosis diaria)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	No HDL-C	TG ^b	HDL-C
Tratamiento previo con estatina + Placebo	390	-2	-4 (-6 mg/dl ^c)	-3	-3	-3	+1
Tratamiento previo con estatina + EZETROL	379	-17	-25 (-36 mg/dl ^c)	-19	-23	-14	+3

^a Porcentaje de pacientes recibiendo cada estatina: atorvastatina 40%, simvastatina 31%, otras (pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, lovastatina) 29%.

^b % de cambio del promedio desde el valor basal

^c Cambio en LDL-C desde el valor basal de LDL-C (138 mg/dl y 139 mg/dl para EZETROL + simvastatina y estatina + placebo, respectivamente)

EZETROL o placebo añadidos al tratamiento con una estatina redujeron la mediana de la proteína C reactiva un 10% o 0% frente al valor basal, respectivamente.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de 14 semanas de duración, 621 pacientes con hipercolesterolemia con un LDL-C >130 mg/dl que recibían atorvastatina 10 mg diarios fueron aleatorizados para recibir atorvastatina 20 mg o EZETROL 10 mg añadido al tratamiento con atorvastatina 10 mg. La dosis de atorvastatina podía ajustarse hasta 80 mg en el grupo de atorvastatina y hasta 40 mg en el grupo de EZETROL administrado junto con atorvastatina, en los pacientes que no habían alcanzado el objetivo para LDL-C (<100 mg/dl). El promedio basal de LDL-C fue 187 mg/dl y aproximadamente el 60% de los pacientes tenían hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe). Al final del estudio, hubo una diferencia significativa en el logro del objetivo de LDL-C entre los pacientes del grupo EZETROL administrado junto con atorvastatina (22%) y los pacientes en monoterapia con atorvastatina (7%). En la semana 4, hubo una diferencia significativa en la reducción de LDL-C entre los pacientes a los que se les administró EZETROL + atorvastatina 10 mg (24%) y los pacientes en monoterapia con atorvastatina 20 mg (9%). En el subgrupo de pacientes con HFHe, se lograron resultados similares para el alcance del objetivo de LDL-C y la reducción de LDL-C.

En un estudio diseñado de manera similar en 100 pacientes con hipercolesterolemia que recibían simvastatina 20 mg y no habían alcanzado el objetivo para LDL-C, la adición de EZETROL 10 mg a simvastatina en comparación simvastatina en monoterapia produce ventajas similares a las observadas en el estudio con atorvastatina descrito anteriormente. Por ejemplo, se alcanzaron diferencias significativas en los objetivos de LDL-C (27% EZETROL + simvastatina vs 3% para la simvastatina en monoterapia) y en las reducciones LDL-C (24% para la EZETROL + simvastatina vs. 11% para la simvastatina en monoterapia).

EZETROL co-administrado con fenofibrato

En un estudio multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados por hasta 12 semanas y 576 por hasta 1 año. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, EZETROL solo, fenofibrato 160 mg solo, o EZETROL y fenofibrato 160 mg.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

EZETROL co-administrado con fenofibrato redujo significativamente el Total-C, LDL-C, Apo B y no HDL-C en comparación con fenofibrato administrado en monoterapia. El porcentaje de disminución de TG y el porcentaje de aumento de HDL-C para EZETROL co-administrado con fenofibrato fueron comparables a los de fenofibrato administrado en monoterapia (ver Tabla 5).

Tabla 5: Respuesta a EZETROL y fenofibrato iniciados concomitantemente en pacientes con hiperlipidemia mixta (% de cambio promedio^a desde el valor basal sin tratar^b a las 12 semanas)

Tratamiento (Dosis diaria)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	No HDL-C
Placebo	63	0	0	-1	-9	+3	0
EZETROL	185	-12	-13	-11	-11	+4	-15
Fenofibrato 160 mg	188	-11	-6	-15	-43	+19	-16
EZETROL + Fenofibrato 160 mg	183	-22	-20	-26	-44	+19	-30

^a Para triglicéridos, % de cambio del promedio desde el valor basal

^b Valores basales - ningún fármaco hipolipemiante

Las mejoras en los objetivos primarios de lípidos después de 1 año de tratamiento fueron consistentes con los datos de 12 semanas mostrados anteriormente.

Estudios clínicos en pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad)

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, 138 pacientes [59 chicos, (51 escala de Tanner I y 6 escala de Tanner II) y 79 chicas (52 escala de Tanner I, 22 escala de Tanner II y 1 escala de Tanner III)], de 6 a 10 años de edad (edad promedio de 8,3 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o no familiar fueron aleatorizados a EZETROL 10 mg o placebo durante 12 semanas. La inclusión en el estudio requirió 1) un LDL-C basal >159 y <400 mg/dl y 2) un historial médico y una presentación clínica consistente con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe).

En la semana 12, EZETROL redujo significativamente el Total-C, el LDL-C, Apo B y no HDL-C comparado con placebo. Los resultados de los dos grupos de tratamiento fueron similares para TG y HDL-C.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

Tabla 6: Respuesta a EZETROL en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigota (% de cambio promedio^a desde el valor basal^b sin tratar)

Tratamiento (Dosis diaria)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG ^a	No HDL-C
Semana 12							
EZETROL	85	-21	-28	-22	+2	-6	-26
Placebo	42	0	-1	-1	+1	+8	0

^a Para triglicéridos, % de cambio del promedio desde el valor basal

^b Valores basales - ningún fármaco hipolipemiante

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado, 142 chicos y 106 chicas postmenárgicas, de entre 10 y 17 años de edad (edad promedio de 14,2 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) fueron aleatorizados para recibir EZETROL administrado junto con simvastatina o simvastatina en monoterapia. La inclusión en el estudio requirió 1) un nivel de LDL-C basal entre 160 y 400 mg / dl y 2) un historial médico y una presentación clínica consistente con HFHe. Los pacientes recibieron EZETROL administrado junto con simvastatina (10 mg, 20 mg o 40 mg) o simvastatina (10 mg, 20 mg o 40 mg) en monoterapia durante 6 semanas, EZETROL administrado junto con simvastatina 40 mg o simvastatina 40 mg en monoterapia durante las siguientes 27 semanas y, más tarde, EZETROL administrado de forma abierta con simvastatina (10 mg, 20 mg o 40 mg) durante 20 semanas.

A la semana 6, EZETROL administrado junto con simvastatina (a todas las dosis) redujo significativamente el Total-C, LDL-C, Apo B y no HDL-C en comparación con la administración de simvastatina en monoterapia (a todas las dosis). Para los dos grupos de tratamiento, los resultados fueron similares para TG y HDL-C (Ver Tabla 7). A la semana 33, EZETROL administrado junto con simvastatina redujo significativamente el Total-C, LDL-C, Apo B, TG y no HDL-C en comparación con la administración de simvastatina en monoterapia. Para los dos grupos de tratamiento, los incrementos en HDL-C fueron similares. Adicionalmente, a la semana 33, significativamente más pacientes que tomaron EZETROL y simvastatina 40 mg (63%) alcanzaron el objetivo ideal de NECP AAP para el LDL-C (<110 mg/dl) en comparación con los que tomaron simvastatina 40 mg (27%). A la semana 53, los % de cambio promedio desde el valor basal para todas las dosis de EZETROL administrado junto con simvastatina fueron: -39% (Total-C); -49% (LDL-C); -23% (Apo B); +3% (HDL-C); -17% (TG); y -46% (no HDL-C).

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

Tabla 7: Respuesta de EZETROL administrado junto con simvastatina en pacientes adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (% de cambio promedio^a desde el valor basal^b sin tratar)

Tratamiento (dosis diaria)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG ^a	No HDL-C
Semana 6							
Datos combinados: EZETROL + simvastatina a todas las dosis	126	-38	-49	-39	+7	-17	-47
Simvastatina a todas las dosis	120	-26	-34	-27	+6	-12	-33
EZETROL + simvastatina por dosis							
EZETROL + simvastatina 10 mg	43	-37	-47	-37	+4	-18	-44
EZETROL + simvastatina 20 mg	40	-37	-50	-39	+10	-17	-47
EZETROL + simvastatina 40 mg	43	-40	-52	-41	+6	-13	-49
Simvastatina por dosis							
10 mg	39	-23	-30	-23	+3	-4	-28
20 mg	39	-26	-34	-27	+10	-12	-33
40 mg	42	-30	-39	-29	+7	-20	-37
Semana 33							
EZETROL + simvastatina 40 mg	126	-42	-54	-43	+5	-20	-51
Simvastatina 40 mg	120	-29	-38	-28	+4	-13	-36

^a Para triglicéridos, % de cambio del promedio desde el valor basal

^b Valores basales - ningún fármaco hipolipemiante

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EZETROL administrado junto con una dosis de simvastatina por encima de 40 mg al día en niños. No se ha estudiado EZETROL en pacientes menores de 6 años de edad. No se ha estudiado la eficacia a largo plazo de la terapia con EZETROL en la niñez para reducir la morbilidad y mortalidad en la edad adulta.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)

Se realizó un estudio para evaluar la eficacia de EZETROL en el tratamiento de HFHo. Un estudio aleatorizado, doble ciego y de 12 semanas de duración incluyó a 50 pacientes con diagnóstico clínico y/o genotípico de HFHo que estaban recibiendo atorvastatina o simvastatina (40 mg) con o sin aféresis de LDL concomitante. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos de tratamiento, atorvastatina o simvastatina (80 mg), EZETROL 10 mg administrado junto con atorvastatina o simvastatina (40 mg), o EZETROL 10 mg administrado junto con atorvastatina o simvastatina (80 mg). Los resultados se muestran en la Tabla 8. EZETROL, administrado junto con atorvastatina (40 u 80 mg) o simvastatina (40 u 80 mg) o simvastatina (40 u 80 mg), redujo significativamente el LDL-C en comparación con el aumento de la dosis de la monoterapia de simvastatina o atorvastatina desde 40 a 80 mg.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

Tabla 8: Respuesta promedio a EZETROL en pacientes con HFHo (% de cambio del promedio desde el valor basal)

Tratamiento (dosis diaria)	N	LDL-C
Atorvastatina (80 mg) o Simvastatina (80 mg)	17	-7
EZETROL + Atorvastatina (40, 80 mg) o Simvastatina (40, 80 mg)	33	-21
<i>Sub-grupo de análisis:</i> EZETROL + Atorvastatina (80 mg) o Simvastatina (80 mg)	17	-27

Prevención de la Enfermedad Cardiovascular

IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) [Mayor reducción: Estudio internacional sobre la eficacia de Vytorin] fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con control activo de 18.144 pacientes incorporados dentro de los 10 días de una internación hospitalaria por síndrome coronario agudo (SCA), ya sea infarto agudo de miocardio [IM] o angina inestable [AI]. Al momento de la presentación con SCA, los pacientes tenían un LDL-C de ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/L) si no habían recibido tratamiento hipolipemiante previo o de ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/L) si lo habían recibido. Todos los pacientes fueron aleatorizados según una relación 1:1, a fin de recibir o bien ezetimibe/simvastatina 10/40 mg (n = 9.067) o simvastatina 40 mg (n = 9.077) y su seguimiento se realizó durante una mediana de 6,0 años.

La media de edades de los pacientes fue de 63,6 años; 76% eran hombres, el 84% eran caucásicos, y el 27% eran diabéticos. El valor promedio de LDL-C al momento de sufrir el evento que los calificaba para ingresar al estudio fue de 80 mg/dl (2,1 mmol/L) para aquellos que habían estado recibiendo tratamiento hipolipemiante (n = 6.390) y 101 mg/dl (2,6 mmol/L) para los que no habían recibido tratamiento hipolipemiante previo (n = 11.594). Antes de la internación por el evento de síndrome coronario agudo, el 34% de los pacientes se encontraban en tratamiento con estatinas. Al año, el LDL-C promedio para los pacientes que continuaban bajo tratamiento fue de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/L) para el grupo de ezetimibe/simvastatina y 69,9 mg/dl (1,8 mmol/L) para el grupo de simvastatina en monoterapia. Por lo general, los valores de lípidos se obtuvieron para pacientes que seguían con el tratamiento del estudio.

El objetivo primario consistió en un compuesto de eventos de muerte de causa cardiovascular, eventos coronarios mayores (ECM; definidos como infarto de miocardio no fatal, angina inestable que requiere hospitalización, o cualquier procedimiento de revascularización coronaria que tuviera lugar al menos 30 días después de la asignación del tratamiento aleatorizado) y accidente cerebrovascular no fatal. El estudio demostró que el tratamiento con ezetimibe adicionado a simvastatina proporcionó un beneficio creciente para la reducción del objetivo primario compuesto de muerte de causa cardiovascular, ECM, y el accidente cerebrovascular no fatal en comparación con simvastatina sola (reducción del riesgo relativo de 6,4%, p=0,016). El objetivo primario se produjo en 2.572 de 9.067 pacientes (Tasa de Kaplan-Meier [KM] a los 7 años 32,72%) en el grupo de ezetimibe/simvastatina y 2.742 de 9.077 pacientes (tasa KM a los 7 años, 34,67%) en el grupo de simvastatina sola (Véase la Figura 1 y la Tabla 9). Se espera que este

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

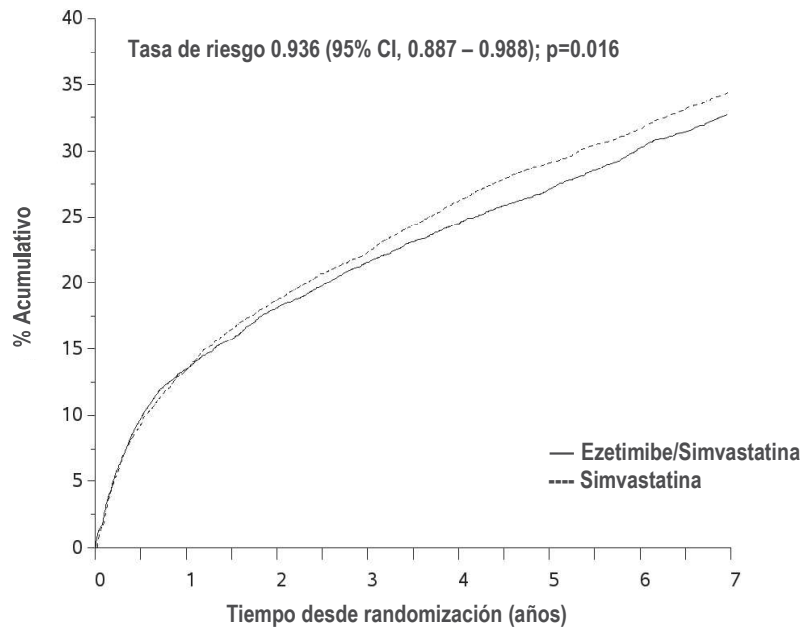
IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

beneficio adicional sea similar con la coadministración de otras estatinas que han demostrado ser eficaces en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares.

El efecto del tratamiento con ezetimibe/simvastatina resultó generalmente congruente con los resultados globales en muchos subgrupos, incluidos sexo, edad, raza, historia clínica de diabetes mellitus, niveles basales de lípidos, tratamiento previo con estatinas, accidente cerebrovascular previo, e hipertensión (Véase la Figura 2).

Figura 1: Efecto de Ezetimibe/Simvastatina en el objetivo primario compuesto de muerte de causa cardiovascular, evento coronario mayor, o accidente cerebrovascular no fatal



Sujetos en riesgo								
Ezetimibe/Simvastatina	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatina	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

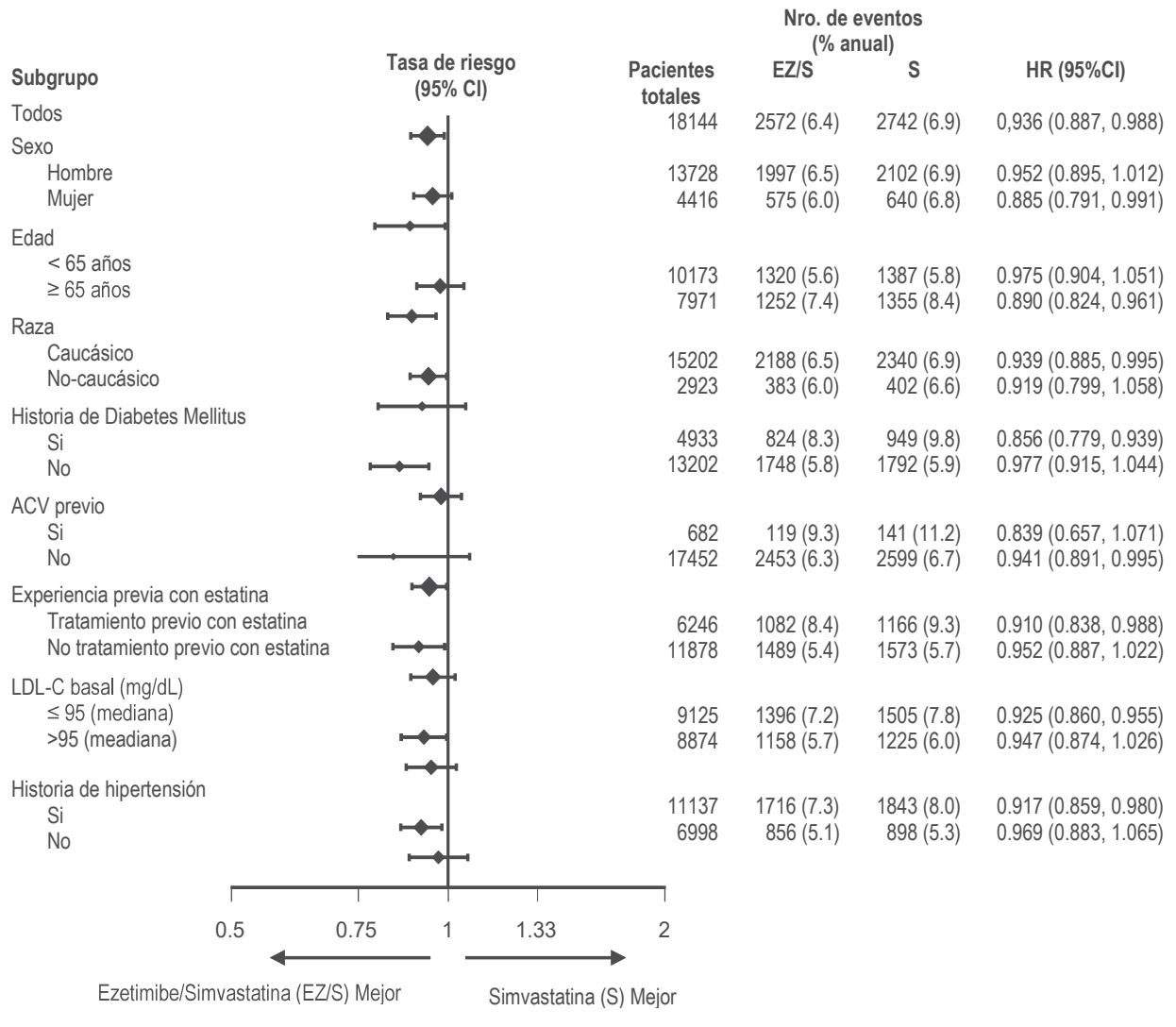
Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

Figura 2: Análisis por subgrupos de objetivo primario compuesto de muerte de causa cardiovascular, evento coronario mayor o accidente cerebrovascular no fatal



Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

Tabla 9: Eventos vasculares mayores por grupo de tratamiento en todos los pacientes aleatorizados en IMPROVE-IT

Resultado	Ezetimibe/Simvastatina		Sinvastatina		Porcentaje (95% IC)	Valor-p
	10/40 mg*		40 mg†			
	(N = 9067)		(N = 9077)			
	n	K-M % ‡	N	K-M % ‡		
Objetivo primario compuesto						
(Muerte de causa cardiovascular, Eventos coronarios mayores y accidente cerebrovascular no fatal)	2572	32.72%	2742	34.67%	0.936 (0.887, 0.988)	0,016
Objetivo secundario compuesto						
Muerte por CHD, IM no fatal, revascularización coronaria de urgencia después de 30 días	1322	17.52%	1448	18.88%	0.912 (0.847, 0.983)	0,016
ECM, accidente cerebrovascular no fatal, muerte (todas las causas)	3089	38.65%	3246	40.25%	0.948 (0.903, 0.996)	0,035
Muerte de causa cardiovascular, IM no-fatal, angina inestable que requiere hospitalización, revascularización, accidente cerebrovascular no fatal	2716	34.49%	2869	36.20%	0.945 (0.897, 0.996)	0,035
Componentes del objetivo primario compuesto y objetivos de seguridad seleccionados (primeras apariciones del evento especificado en cualquier momento)						
Muerte de causa cardiovascular	537	6.89%	538	6.84%	1.000 (0.887, 1.127)	0,997
Evento coronario mayor:						
IM no-fatal	945	12.77%	148	1.92%	0.871 (0.798, 0.950)	0.002
Angina inestable que requiere hospitalización	156	2.06%	148	1.92%	1.059 (0.846, 1.326)	0.618
Revascularización coronaria luego de 30 días	1690	21.84%	1793	23.36%	0.947 (0.886, 1.012)	0.107
Accidente cerebrovascular no-fatal	245	3.49%	305	4.24%	0.802 (0.678, 0.949)	0.010
IM totales (fatales y no-fatales)	977	13.13%	1118	14.82%	0.872 (0.800, 0.950)	0.002
Accidente cerebrovascular total (fatales y no-fatales)	296	4.16%	345	4.77%	0.857 (0.734, 1.001)	0.052
ACV no hemorrágico §	242	3.48%	305	4.23%	0.793 (0.670, 0.939)	0.007
ACV hemorrágico	59	0.77%	43	0.59%	1.377 (0.930, 2.040)	0.110
Muerte por cualquier causa	1215	15.36%	1231	15.28%	0.989 (0.914, 1.070)	0.782

* 6% se le aumenta la dosis a ezetimibe/simvastatina 10/80 mg.

† 27% se le aumenta la dosis a simvastatina 80 mg.

‡ Estimación de Kaplan-Meier a los 7 años.

§ Incluye accidente cerebrovascular isquémico o de tipo indeterminado.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

Prevención de Eventos Vasculares Mayores en Enfermedad Renal Crónica

Study of Heart and Renal Protection (SHARP) fue un estudio multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, realizado en 9.438 pacientes con Enfermedad Renal Crónica, un tercio de los cuales estaban en diálisis al inicio del estudio. Durante el primer año, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 4:4:1, respectivamente, a una combinación fija de EZETROL 10 mg con 20 mg de simvastatina, placebo ó Simvastatina 20 mg/día. El brazo de simvastatina de 1 año se ha incluido para permitir la comparación de EZETROL combinado con simvastatina con la simvastatina sola en materia de seguridad y lípidos. En un año, el grupo de simvastatina sólo se volvió a aleatorizar 1:1 con EZETROL 10 mg combinado con simvastatina 20 mg ó placebo. Un total de 4.650 pacientes fueron asignados a EZETROL 10 mg combinado con simvastatina 20 mg y 4.620 a placebo, y fueron seguidos durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían una edad media de 62 años, y el 63% eran varones, 72% caucásicos, 23% diabéticos y, para aquellos que no estaban en diálisis, la tasa media de filtración glomerular estimada (TFGe) fue de 26,5 ml/min/1,73 m². No hubo criterios de inclusión de lípidos. El valor promedio de LDL-C al inicio del estudio fue de 108 mg/dl. A partir de la medición de 1 año, el LDL-C se redujo un 26% en relación a placebo con simvastatina 20 mg en monoterapia y un 38% con EZETROL 10 mg combinado con simvastatina 20 mg. En el punto medio del estudio (2,5 años) la reducción promedio de LDL-C en todos los pacientes aleatorizados a EZETROL 10 mg combinado con simvastatina respecto a placebo fue del 32%. Todas las determinaciones de lípidos incluyeron a pacientes que no tomaban la medicación de estudio.

La comparación principal establecida por el protocolo del estudio SHARP fue el análisis en el grupo de intención a tratar de "eventos vasculares mayores" (EVM definidos como IM no mortal o muerte de causa cardíaca, accidente cerebrovascular, o cualquier procedimiento de revascularización) únicamente en los pacientes aleatorizados inicialmente a EZETROL co-administrado con simvastatina (n= 4.193) o a placebo (n= 4.191). Los análisis secundarios incluyeron el mismo compuesto analizado para la cohorte aleatorizada completa (al basal o al año 1 del estudio) a EZETROL co-administrado con simvastatina (n= 4.650) o placebo (n= 4.620), como así también los componentes de dicho compuesto.

El objetivo primario compuesto mostró que EZETROL co-administrado con simvastatina redujo significativamente el riesgo de eventos vasculares mayores (749 pacientes con eventos en el grupo placebo vs. 639 en el grupo de EZETROL combinado con simvastatina), con una reducción del riesgo relativo de 16% (p= 0,001) (Ver Figura 3).

La reducción del riesgo del compuesto de evento vascular mayor fue direccionalmente congruente (es decir, EZETROL co-administrado con simvastatina fue numéricamente superior a placebo) con la de la cohorte total de pacientes para los subgrupos clave predefinidos en la línea basal: edad, sexo, dializados vs. no dializados, tasa de filtración glomerular media estimada, diabetes, enfermedad aterosclerótica preexistente, presión arterial, o terciles del nivel de LDL-C basal.

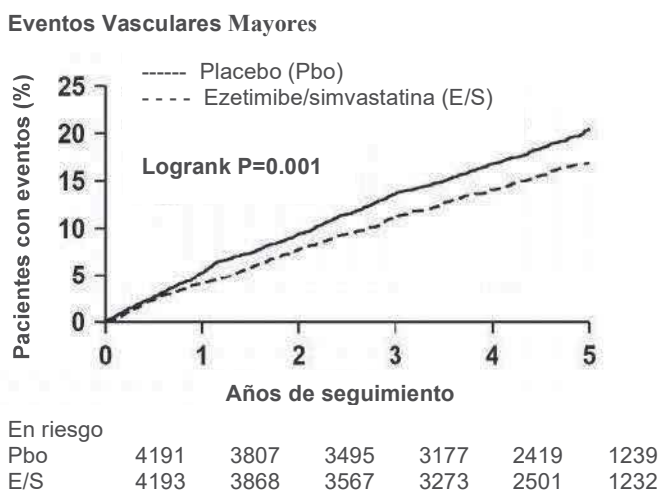
Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

Figura 3. Efecto de Ezetimibe combinado con Simvastatina sobre el punto final primario de Riesgo de Eventos Vasculares Mayores.



Los componentes individuales de los Eventos Vasculares Mayores en todos los pacientes randomizados se presentan en la Tabla 10. EZETROL combinado con simvastatina redujo significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular y cualquier revascularización, con diferencias numéricas no significativas favoreciendo a EZETROL combinado con simvastatina para infarto de miocardio no fatal y muerte cardíaca.

Tabla 10: Eventos Vasculares Mayores por grupo de tratamiento en todos los pacientes randomizados en SHARP^a

Resultado	EZETROL 10 mg combinado con Simvastatina 20 mg (N=4.650)	Placebo (N=4.620)	Relación de Riesgo (IC = 95%)	Valor p
Eventos Vasculares Mayores	701 (15.1%)	814 (17.6%)	0.85 (0.77-0.94)	0.001
Infarto de Miocardio No Fatal	134 (2.9%)	159 (3.4%)	0.84 (0.66-1.05)	0.12
Muerte coronaria	253 (5.4%)	272 (5.9%)	0.93 (0.78-1.10)	0.38
ACV	171 (3.7%)	210 (4.5%)	0.81 (0.66-0.99)	0.038
ACV No hemorrágico	131 (2.8%)	174 (3.8%)	0.75 (0.60-0.94)	0.011
ACV Hemorrágico	45 (1.0%)	37 (0.8%)	1.21 (0.78-1.86)	0.40
Revascularización	284 (6.1%)	352 (7.6%)	0.79 (0.68-0.93)	0.004
Eventos Ateroscleróticos Mayores ^b	526 (11.3%)	619 (13.4%)	0.83 (0.74-0.94)	0.002

^a Análisis primario del grupo de intención a tratar en SHARP asignados al azar a EZETROL combinado con simvastatina o placebo, al basal o 1 año de estudio.

^b MAE; definido como la combinación de infarto de miocardio no fatal, muerte coronaria, ACV no hemorrágico, o revascularización.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE TRABAJO

Sitosterolemia homocigótica (fitosterolemia)

Se realizó un estudio para evaluar la eficacia de EZETROL en el tratamiento de la sitosterolemia homocigótica. En un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo de 8 semanas de duración, se aleatorizaron 37 pacientes con sitosterolemia homocigótica a EZETROL 10 mg (n=30) o placebo (n=7). EZETROL redujo significativamente los dos esteroides vegetales principales, sitosterol y campesterol, un 21% y 24% desde el valor basal, respectivamente. Por el contrario, los pacientes que recibieron placebo tuvieron aumentos de sitosterol y campesterol del 4% y 3% desde el valor basal, respectivamente. Para los pacientes tratados con EZETROL, la reducción de esteroides vegetales fue progresiva durante el transcurso del estudio.

Las reducciones en sitosterol y campesterol fueron consistentes entre los pacientes que toman EZETROL administrado junto con secuestrantes de ácidos biliares (n = 8) y pacientes que no se encuentran en una terapia concomitante con secuestrantes de ácidos biliares (n = 21).

SOBREDOSIS

En estudios clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimibe a 15 sujetos sanos durante un máximo de 14 días, 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante hasta 56 días, y 40 mg/día a 27 pacientes con sitosterolemia homocigótica durante 26 semanas, fue generalmente bien tolerado.

Unos pocos casos de sobredosis con EZETROL se han informado, la mayoría no se han asociado con reacciones adversas. Las reacciones adversas reportadas no han sido graves. Ante la eventualidad de una sobredosis, se recomienda instituir tratamiento sintomático y de sostén.

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

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en envase cerrado a temperatura entre 15 y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.815

Fabricado por: **MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC**, Pridco Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771 - Estados Unidos.

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Importado y comercializado en Argentina por: **Organon Argentina S.R.L.**, Blas Parera 3551 piso 4 oficina 101, Olivos (B1636CSE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Cecilia B. Zelada, Farmacéutica.

Fecha última revisión ANMAT:

S-WPC-OG0653-T-062023

© 2023 Grupo de compañías Organon. Todos los derechos reservados.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-95022104 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.09.04 00:17:51 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.04 00:17:52 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

EZETROL®

Ezetimibe 10 mg

Comprimidos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Por favor lea este prospecto minuciosamente antes de empezar a tomar su medicamento, aunque haya repetido la receta. Puede haber cambiado alguna información. Asimismo, debe leer cualquier información proporcionada con otros medicamentos que tome en la actualidad.

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo para Ud. Nunca se lo dé a otra persona.

¿Qué es EZETROL?

EZETROL (ezetimibe) es un comprimido que contiene 10 mg de ezetimibe como ingrediente activo.

Además, EZETROL contiene los siguientes ingredientes inactivos: Lactosa monohidratada; Celulosa microcristalina; Povidona; Croscarmelosa sódica; Lauril sulfato de sodio; Estearato de magnesio.

- EZETROL es un medicamento para reducir el colesterol.
- EZETROL reduce el colesterol total, el colesterol LDL (malo), y los triglicéridos elevados, e incrementa el colesterol HDL (bueno).
- EZETROL se puede tomar con otros medicamentos reductores del colesterol conocidos como estatinas, o solo, además de dieta.
- EZETROL es para adultos y adolescentes (de 10 a 17 años) cuyos niveles de colesterol son demasiado altos, y cuando la dieta por sí sola no puede disminuir dichos niveles adecuadamente.
- Para adultos, EZETROL se puede tomar con fenofibrato, otro medicamento reductor del colesterol, sumado a la dieta.
- Para pacientes con enfermedad del corazón, EZETROL combinado con otros medicamentos reductores del colesterol conocidos como estatinas reduce el riesgo de infarto, accidente cerebrovascular, cirugía para aumentar el flujo sanguíneo al corazón, u hospitalización por dolor en el pecho.
- EZETROL combinado con un medicamento reductor del colesterol denominado simvastatina también es para los pacientes que tengan una afección por la cual la función renal no es la apropiada. Para estos pacientes, EZETROL combinado con simvastatina reduce el riesgo de infarto, accidente cerebrovascular y cirugía para aumentar el flujo sanguíneo al corazón.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

¿Cómo actúa EZETROL?

- EZETROL actúa disminuyendo la absorción de colesterol en el intestino delgado. Las estatinas y el fenofibrato reducen el colesterol de manera diferente, actúan en el hígado.
- EZETROL se suma al efecto reductor del colesterol de las estatinas y el fenofibrato.

¿Por qué mi médico me recetó EZETROL?

Su médico le recetó EZETROL para reducir la cantidad de colesterol y triglicéridos en su sangre. El colesterol es una de las diferentes sustancias grasas que se hallan en el torrente sanguíneo. Su colesterol total está formado, principalmente, por colesterol LDL y HDL.

El colesterol LDL a menudo se denomina colesterol “malo” porque se puede acumular en las paredes de sus arterias y formar placas. Finalmente, dicha acumulación de placas puede conducir a un estrechamiento de las arterias. Tal estrechamiento puede hacer más lento o bloquear el flujo sanguíneo hacia órganos vitales como el corazón y el cerebro. Tal bloqueo del flujo sanguíneo puede generar un infarto o un accidente cerebrovascular.

El colesterol HDL a menudo se denomina colesterol “bueno” porque ayuda a evitar que el colesterol malo se acumule en las arterias, y porque protege contra las enfermedades cardíacas.

Los triglicéridos son otra forma de grasa que se encuentra en la sangre y que puede aumentar su riesgo de contraer enfermedades cardíacas.

Si Ud. tiene sitosterolemia, su médico le recetó EZETROL para reducir el nivel de esteroides en su sangre provenientes de plantas.

¿Cómo se puede tratar el colesterol alto?

El colesterol alto puede ser tratado de dos maneras principales:

Cambios en el estilo de vida - Lo cual incluye una dieta reductora del colesterol, mayor actividad física, y manejo del peso.

Medicación - Los medicamentos reductores del colesterol se utilizan junto con cambios en el estilo de vida para ayudar a disminuir el colesterol. Su médico le recetó EZETROL para ayudarlo a reducir el colesterol.

¿Qué es lo que debo saber antes de tomar EZETROL y durante el tratamiento?

Es importante que continúe tomando EZETROL diariamente tal como se lo recetó su médico.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

Aunque Ud. tome una medicación para tratar el colesterol alto, es importante que se haga medir el colesterol en forma regular. Ud. debe saber también sus niveles y metas para el colesterol.

Uso en personas de edad avanzada

No existen precauciones especiales.

Uso en niños

EZETROL no se recomienda en niños de menos de 6 años.

¿Quién no debe tomar EZETROL?

Los pacientes hipersensibles (alérgicos) a EZETROL o a cualquiera de sus ingredientes no deben tomar EZETROL.

¿Qué debo decirle a mi médico (o farmacéutico) antes de tomar EZETROL (o mientras lo uso)?

Informe a su médico sobre:

Embarazo: Si está embarazada o planea quedar embarazada, EZETROL puede no ser lo correcto para Ud.

Lactancia: Si está amamantando, EZETROL puede pasar al bebé a través de su leche.

Otros medicamentos: Infórmele de cualquier otro medicamento que tome o planea tomar. Incluya los que toma sin receta.

Problemas médicos o alergias: Infórmele sobre cualquier problema médico (inclusive una enfermedad hepática o problemas hepáticos) o alergia que tenga o haya tenido antes.

¿Puedo tomar EZETROL con otros medicamentos?

Debe siempre informar a su médico sobre todos los medicamentos que toma o planea tomar, inclusive los que tome sin receta.

¿Puedo manejar u operar maquinaria mientras uso EZETROL?

Con EZETROL se informaron efectos colaterales que pueden afectar su capacidad para manejar un automóvil u operar maquinaria. Las respuestas individuales a EZETROL pueden variar. (Consulte la sección ¿Qué efectos no deseados puede tener EZETROL?)

¿Cómo debo tomar EZETROL?

• Adultos y niños (6 a 17 años): Tome un comprimido de 10 mg por vía oral cada día, en cualquier momento del día.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

- Tome EZETROL con o sin alimentos.
- Es probable que su médico le haga tomar EZETROL junto con otros medicamentos, conocidos como estatinas, o con otro medicamento conocido como fenofibrato, para ayudarlo a controlar mejor su colesterol.
- Si Ud. está tomando una estatina o un fenofibrato, EZETROL se puede tomar al mismo momento que el otro medicamento.
- Si su médico le recetó EZETROL junto con colestiramina (un secuestrante del ácido biliar), o con cualquier otro secuestrante del ácido biliar, EZETROL se debe tomar al menos 2 horas antes o 4 horas después de tomar el secuestrante de ácido biliar.
- EZETROL se debe tomar tal como le indicó su profesional de la salud. Salvo que su médico le indique suspenderlos, continúe tomando sus otros medicamentos reductores del colesterol.

¿Qué debo hacer si tomo más EZETROL de lo debido?

Tome EZETROL únicamente como se lo recetó el médico. Si toma más EZETROL de lo recetado, tome contacto con su médico o farmacéutico.

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

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Qué debo hacer si omito una dosis?

Trate de tomar EZETROL tal como se lo recetaron. Sin embargo, si omite una dosis, simplemente retome el cronograma habitual de un comprimido diario.

¿Qué efectos no deseados puede tener EZETROL?

En estudios clínicos, EZETROL resultó generalmente bien tolerado. Los efectos no deseados usualmente fueron leves y similares en cuanto al tipo y la frecuencia a los efectos colaterales en pacientes que habían recibido placebo (una píldora que no contiene medicación). Los efectos no deseados generalmente no hicieron que los pacientes suspendieran EZETROL.

Cuando se lo usó solo, se informaron los siguientes efectos colaterales:

Comunes: dolor abdominal; diarrea; flatulencia; sensación de cansancio.

Poco comunes: elevaciones en algunos de los análisis de sangre de laboratorio de la función hepática (transaminasas) o muscular (CK); tos; indigestión; pirosis; náuseas; dolor articular; espasmos musculares; dolor de cuello; disminución del apetito, dolor, dolor de pecho, sofocos; presión arterial alta.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

Adicionalmente, al ser utilizado con una estatina, se informaron los siguientes efectos colaterales:

Comunes: elevaciones en algunos de los análisis de sangre de laboratorio de la función hepática (transaminasas); cefalea; dolor, sensibilidad, o debilidad muscular.

Poco comunes: sensación de hormigueo; boca seca; comezón; erupción; urticaria; dorsalgia; debilidad muscular; dolor en brazos y piernas; cansancio o debilidad inusuales; inflamación, especialmente en manos y pies.

Al ser utilizado con fenofibrato, se informó el siguiente efecto colateral:

Común: dolor abdominal.

En forma adicional, los siguientes efectos colaterales se informaron con el uso general: reacciones alérgicas (las cuales pueden exigir un tratamiento inmediato) inclusive inflamación facial, labial, de la lengua, y/o garganta, que puede causar dificultades para respirar o tragar, erupción y urticaria; problemas graves de la piel; dolores musculares, cansancio o debilidad inusuales, alteraciones en algunas de las pruebas de sangre de laboratorio, problemas hepáticos, inflamación del páncreas, constipación, mareos, sensación de hormigueo, depresión, cálculos vesicales, e inflamación de la vesícula.

Tome contacto con su médico prontamente si sufrió dolor, sensibilidad, o debilidad muscular sin explicación mientras toma EZETROL. Esto se debe a que, aunque en raras ocasiones, los problemas musculares pueden ser serios, incluyendo colapso muscular cuyo resultado es el daño renal.

Consulte a su médico en cualquier momento que tenga un problema médico que Ud. crea puede estar relacionado con EZETROL.

Si le recetaron EZETROL con una estatina, su profesional de la salud probablemente desee realizar análisis de sangre de rutina para verificar su función hepática antes y después de iniciar el tratamiento.

¿Cómo puedo aprender más sobre EZETROL y mi afección?

Puede obtener información adicional de su médico o farmacéutico.

¿Cómo debo conservar EZETROL?

Conservar en envase cerrado a temperatura entre 15 y 30°C.

¿Por cuánto tiempo debo guardar mi medicación?

No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE TRABAJO

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

*<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a **ANMAT responde 0800-333-1234**”*

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.815.

Fabricado por: **MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC**, Pridco Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771 - Estados Unidos.

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Importado y comercializado en Argentina por: **Organon Argentina S.R.L.**, Blas Parera 3551 piso 4 oficina 101, Olivos (B1636CSE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Cecilia B. Zelada, Farmacéutica.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez:

S-WPPI-OG0653-T-062023

© 2023 Grupo de compañías Organon. Todos los derechos reservados.

Cecilia B. Zelada
Directora Técnica
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.



María de los Ángeles Gallo
Apoderada
ORGANON
ARGENTINA S.R.L.

IF-2023-96341019-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-95022104 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.09.04 00:17:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.04 00:17:44 -03:00