

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADACAI 10/80 COMPRIMIDOS



WPC MK0653A-T-012012

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ADACAI® 10/10 COMPRIMIDOS
 (EZETIMIBA 10 mg/ SIMVASTATINA 10 mg)

ADACAI® 10/20 COMPRIMIDOS
 (EZETIMIBA 10 mg/ SIMVASTATINA 20 mg)

ADACAI® 10/40 COMPRIMIDOS
 (EZETIMIBA 10 mg/ SIMVASTATINA 40 mg)

ADACAI® 10/80 COMPRIMIDOS
 (EZETIMIBA 10 mg/ SIMVASTATINA 80 mg)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> 22 OCT 2012 </div>
N° Ref.: <u>MT334708/12</u> N° Registro: <u>F-14727/10</u> Firma Profesional: _____

I. CLASE TERAPÉUTICA

ADACAI* (ezetimiba/simvastatina) es un medicamento reductor de los lípidos que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y de esteroides vegetales con él e inhibe la síntesis endógena de colesterol.

II. INGREDIENTES ACTIVOS

ADACAI se presenta en comprimidos para administración por vía oral que contiene 10 mg de ezetimiba y 10 mg de simvastatina (ADACAI 10/10), 20 mg de simvastatina (ADACAI 10/20), 40 mg de simvastatina (ADACAI 10/40), u 80 mg de simvastatina (ADACAI 10/80).

III. INDICACIONES

Hipercolesterolemia Primaria

ADACAI está indicado como tratamiento adjunto a la dieta para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos, y colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-no-HDL) y para aumentar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en los pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o con hiperlipidemia mixta.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

ADACAI está indicado para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol total y de C-LDL en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica como tratamiento adjunto a otros tratamientos para reducir lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADACAI 10/80 COMPRIMIDOS



WPC MK0653A-T-012012

IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

El paciente debe estar bajo una dieta estándar reductora del colesterol antes de recibir ADACAI, y debe continuar esa dieta durante el tratamiento con ADACAI. Se debe individualizar la dosificación según la concentración inicial de C-LDL, la meta recomendada del tratamiento y la respuesta del paciente. ADACAI se debe tomar en una sola dosis diaria, por la noche, con o sin alimentos.

El rango de dosificación es desde 10/10 mg al día hasta 10/80 mg al día. La dosificación inicial usual recomendada es de 10/20 mg al día. Se puede considerar iniciar el tratamiento con 10/10 mg al día en los pacientes que necesitan una disminución menos enérgica del C-LDL. En los que es necesario disminuir el C-LDL más de 55% se puede empezar con 10/40 mg al día. Después de iniciar la administración o de ajustar la dosificación de ADACAI se pueden medir las concentraciones de los lípidos al cabo de dos o más semanas, para ajustar la dosificación si es necesario. La dosis de 10/80 mg de ADACAI está sólo recomendada en pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus metas con tratamientos a dosis más bajas y cuando los beneficios se espera que superen los riesgos potenciales (Ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía/rabdomiólisis).

Dosificación en los pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica.

La dosificación recomendada para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica de ADACAI es de 10/40 mg ó 10/80 mg una vez al día, en la noche. La dosis de 10/80 mg sólo se recomienda cuando los beneficios se espera que superen los riesgos potenciales (Ver V. CONTRAINDICACIONES y VI. PRECAUCIONES Miopatía/rabdomiólisis). ADACAI se debe usar adjunto a otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de otros tratamientos.

Pacientes con Insuficiencia Renal/ Enfermedad Renal Crónica

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1.73 m²) no requiere ajuste de dosis. En los pacientes con enfermedad renal crónica la tasa estimada de filtración glomerular < 60 mL/min/1.73 m², la dosis de ADACAI es de 10/20 mg una vez al día por la noche. En estos pacientes, el uso de dosis más altas debe ser estrechamente monitorizado.

Empleo en pacientes de edad avanzada.

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes en edad avanzada.

Empleo en niños.

No se recomienda el tratamiento con ADACAI en niños.

Empleo en pacientes con deterioro Hepático

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con ADACAI en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9). (Ver VI. PRECAUCIONES).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADACAI 10/80 COMPRIMIDOS

WPC MK0653A-T-012012

Coadministración con otros medicamentos.

VYTORIN se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrador de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando ~~amiodarona~~, verapamilo o diltiazem concomitantemente con VYTORIN, la dosificación de VYTORIN no debe ser mayor de 10/10 mg al día (ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis y X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

En pacientes que toman **amiodarona** o amlodipino concomitantemente con VYTORIN, la dosis de VYTORIN no debe exceder ~~10/40~~ **10/20**¹ mg/día (Ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis y X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

La seguridad y efectividad de VYTORIN administrados con fibratos, no ha sido estudiada. Además, la combinación de VYTORIN y fibratos debe ser evitada (Ver V. CONTRAINDICACIONES VI. PRECAUCIONES Miopatía/Rabdomiólisis y X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

V. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia (ver VII. EMBARAZO y VIII, MADRES LACTANTES).
- La administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (Ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis y X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).
- La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol (Ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis y X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

VI. PRECAUCIONES**Miopatía/Rabdomiólisis**

Como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, simvastatina, causa ocasionalmente miopatía, manifestada por dolor, hiperestesia o debilidad muscular con aumento de la creatina quinasa a más de diez veces el límite superior normal. En algunos casos la miopatía toma la forma de rabdomiólisis con o sin falla renal aguda secundaria a mioglobinuria, y en raros casos ha fallecido el paciente. Una gran actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma aumenta el riesgo de miopatía. Los factores predisponentes a la miopatía incluyen la edad avanzada (≥ 65 años), sexo femenino, el hipotiroidismo no controlado y la insuficiencia renal.

¹ Label FDA aprobado 28/02/2012



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADACAI 10/80 COMPRIMIDOS



WPC MK0653A-T-012012

Al igual que con otros inhibidores de la HMG CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis de simvastatina. En una base de datos de ensayos clínicos en los que 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, 24.747 (aproximadamente 60%) de los cuales fueron incluidos en los estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% a los 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos ensayos, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos medicamentos que interactúan fueron excluidos.

En un ensayo clínico en el que los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio fueron tratados con simvastatina 80 mg/día (media de seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 1,0% comparado al 0,02% para los pacientes con 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año posterior de tratamiento fue de aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con simvastatina 80 mg en comparación con otras terapias basadas en estatinas similares en la reducción de LDL-C-eficacia. Por lo tanto, la dosis de 10/80 mg de VYTORIN sólo debe utilizarse en pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos de tratamiento con dosis más bajas y cuando los beneficios se espera que superen los posibles riesgos. En pacientes que toman mg VYTORIN 10/80 para los que un agente interactivo es necesario, una dosis más baja de VYTORIN o un régimen alternativo de ezetimiba con estatinas con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco debe ser usado (Ver IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN y V. CONTRAINDICACIONES).

Todos los pacientes que inicien tratamiento con VYTORIN, o cuya dosis de VYTORIN se están incrementando, deben ser advertidos del riesgo de miopatía y deben informar rápidamente de cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad. La terapia con VYTORIN se debe interrumpir inmediatamente si se diagnostica miopatía o sospecha. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK > 10 veces el límite superior de lo normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando se suspendió inmediatamente el tratamiento con simvastatina cesaron los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Determinaciones periódicas de CK puede ser considerada en pacientes que inicien tratamiento con VYTORIN o que se aumenta la dosificación. Determinaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes con ajustes de la dosis de 10/80 mg. No hay garantía de que esa vigilancia evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han presentado rabdomiólisis durante el tratamiento con simvastatina tenían complicaciones médicas previas, incluyendo insuficiencia renal usualmente como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Esos pacientes que toman VYTORIN requieren una vigilancia más estrecha. La terapia con VYTORIN se debe suspender temporalmente unos pocos días antes de la cirugía mayor programada y cuando surge cualquier gran condición médica o quirúrgica.

El Estudio de Corazón y Protección Renal (SHARP) en el que más de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron randomizados para recibir VYTORIN 10/20 mg al día (n=4650) o placebo (n=4,620) (mediana de seguimiento 4,9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0,2% para VYTORIN y el 0,1% para el placebo. (Ver XI. EFECTOS COLATERALES).

Interacciones con medicamentos

- Debido a que VYTORIN contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta por el uso concomitante de VYTORIN con los siguientes medicamentos:

Medicamentos contraindicados

Inhibidores Potentes de la CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados con un potente efecto



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADACAI 10/80 COMPRIMIDOS



WPC MK0653A-T-012012

inhibidor de la CYP3A4, a dosis terapéuticas (por ejemplo itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir o nefazodona) están contraindicados. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, la terapia con VYTORIN debe ser suspendida durante el curso del tratamiento. (Ver V. CONTRAINDICACIONES y X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS)

Gemfibrozilo ciclosporina o danazol: El uso concomitante de estos medicamentos está contraindicada con VYTORIN (Ver V. CONTRAINDICACIONES y X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Otros medicamentos

Amiodarona: En un estudio clínico, fue reportado miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. **La dosis de VYTORIN no debe superar los 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amiodarona. (Ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS)**

Bloqueadores de los canales de Calcio

Verapamilo o diltiazem: En los pacientes que están tomando concomitantemente diltiazem y simvastatina 80 mg tenían un mayor riesgo de miopatía. **La dosis de VYTORIN no debe superar los ~~10/20~~ 10/10² mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem. (Ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS)**

Amlodipino: En un ensayo clínico, los pacientes con amlodipino tratados concomitantemente con simvastatina 80 mg tuvieron un riesgo ligeramente mayor de miopatía **(Ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS. La dosis de VYTORIN no debe superar los ~~10/40~~ 10/20³ mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.**

Los inhibidores moderados de la CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos que tienen un efecto inhibidor moderado del CYP3A4 concomitantemente con VYTORIN, en particular, a dosis más altas de VYTORIN, pueden tener un mayor riesgo de miopatía.

Otros fibratos: La seguridad y eficacia de ADACAI administrado con fibratos, no ha sido estudiado. Por lo tanto, el uso concomitante de ADACAI y los fibratos, debe ser evitado. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado (Ver V. CONTRAINDICACIONES).

Ácido Fusídico: En pacientes en tratamiento con ácido fusídico y ADACAI puede haber un aumento en el riesgo de miopatía (Ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS). Los pacientes tratados con ácido fusídico y ADACAI deben ser estrechamente monitorizados. La suspensión temporal del tratamiento con ADACAI puede ser considerada.

Niacina (\geq g/día): Casos de miopatía/rabdomiólisis ha sido observado con simvastatina coadministra con las dosis que modifica de lípidos (\geq 1 g/día) de niacina. En un ensayo cardiovascular en curso, de doble ciego, aleatorizado de los resultados conducido en China, el Reino Unido y Escandinavia, un análisis provisional por el comité de seguridad de monitoreo independiente reveló que la incidencia de miopatía entre aproximadamente 4700 pacientes de Reino Unido/Escandinavia tratados con simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg

² Label FDA aprobado 28/02/2012

³ Id.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **ADACAI 10/80 COMPRIMIDOS**



WPC MK0653A-T-012012

coadministrados con liberación prolongada de niacina/laropirant 2 g/40 mg es similar a la incidencia global reportada en la base de datos de ensayos clínicos para 40 mg de simvastatina (0,08%). Sin embargo, en aproximadamente 3.900 pacientes chinos en el mismo brazo de tratamiento, la incidencia es mayor de lo esperado (aproximadamente un 0,9%). El riesgo de miopatía no aumentó entre 8600 pacientes de China, Reino Unido, o en pacientes escandinavos en el brazo de control (placebo más simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg). No había ninguna contribución aparente de ezetimiba a la mayor incidencia de miopatía. Debido a que la incidencia de miopatía es mayor en China que en los pacientes que no son chinos, se debe tener precaución al tratar a pacientes chinos con ADACAI (en particular, las dosis de 10/40 mg o más) coadministrados con las dosis que modifica los lípidos (≥ 1 g/día) de niacina o productos que contengan niacina. Debido a que el riesgo de miopatía es dosis-dependiente, el uso de ADACAI 10/80 con las dosis que modifica los lípidos (≥ 1 g/día) de niacina o productos que contengan niacina no es recomendada en pacientes chinos. Se desconoce si existe un mayor riesgo de miopatía con la administración conjunta en otros pacientes asiáticos. (Ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS)

Anticoagulantes: Si ADACAI se adiciona a warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Rango Internacional Normalizado (INR por sus siglas en inglés) debe ser adecuadamente monitoreado (ver X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS). **Jugo de pomelo:** El consumo concomitante de grandes cantidades de jugo de pomelo (> 1 cuarto de galón al día) y ADACAI debe ser evitada.

Enzimas Hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministró ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales. (Ver XI. EFECTOS COLATERALES).

En un estudio clínico (SHARP) controlado en el cual más de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron randomizados para recibir ADACAI 10/20 mg al día (n=4650) o placebo (n=4,620) (mediana de seguimiento de 4,9 años), la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x ULN) fue del 0,7% para ADACAI y 0,6% para el placebo. (Ver XI. EFECTOS COLATERALES)

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con VITORYN, y de allí en adelante cuando esté clínicamente indicado. En los pacientes en los que se aumente la dosificación hasta 10/80 mg diarios se deben repetir las pruebas del funcionamiento hepático antes del aumento, a los tres meses de éste, y después periódicamente (por ejemplo, cada seis meses) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir pronto y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes se debe suspender la administración del medicamento. Tenga en cuenta que ALT puede provenir de los músculos, por lo tanto, el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía (Ver VI. PRECAUCIONES Miopatía/rabdomiólisis).

Ha habido raros informes postcomercialización de insuficiencia hepática mortal y no mortal en pacientes que toman estatinas, incluyendo la simvastatina. Si ocurre un daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con ADACAI, interrumpir rápidamente la terapia. Si una

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADACAI 10/80 COMPRIMIDOS



WPC MK0653A-T-012012

etiología alternativa no se encuentra no recomience ADACAI.

ADACAI se debe usar con precaución en pacientes que toman cantidades considerables de alcohol y/o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de ADACAI.

Insuficiencia Hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con ADACAI a esos pacientes.

VII. EMBARAZO

La aterosclerosis es un proceso crónico, y normalmente la suspensión de la administración de medicamentos reductores de los lípidos durante el embarazo debería tener poco efecto sobre el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria.

ADACAI

ADACAI esta contraindicado durante el embarazo.

Simvastatina

No se ha determinado la seguridad de la simvastatina en mujeres embarazadas, ni se han hecho estudios clínicos comparativos en ellas. Se han recibido escasos reportes de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa, pero en un estudio prospectivo de unos 200 embarazos en los que hubo exposición del feto durante el primer trimestre a simvastatina o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa muy relacionado con simvastatina, la incidencia de anomalías congénitas fue similar a la observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento de las anomalías congénitas de 2,5 veces o más sobre su incidencia en la población general.

Aunque no hay ningún indicio de que la incidencia de anomalías congénitas en los hijos de pacientes que han tomado simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa muy relacionado con ella difiera de la observada en la población general, el tratamiento de las embarazadas con simvastatina puede disminuir las concentraciones fetales de mevalonato, que es un precursor en la síntesis de colesterol. Por lo tanto, no se debe usar ADACAI en mujeres embarazadas, que están tratando de embarazarse o que pueden estar embarazadas. El tratamiento con ADACAI se debe suspender durante todo el embarazo o hasta que se haya comprobado que la paciente no esta embarazada (Ver V. CONTRAINDICACIONES)

Ezetimiba

No existen datos disponibles sobre mujeres embarazadas expuestas a ezetimiba.

En estudios conducidos en ratas y conejas de ezetimiba administrada por vía oral (gastrogavaje) sobre el desarrollo embrio-fetal durante la organogénesis, no hubo evidencia de efectos letales para el embrión con las dosis probadas (250, 500, 1000 mg/kg/día). En ratas, se observó mayor incidencia de hallazgos esqueléticos en el feto (par extra de costillas torácicas, vértebras cervicales de la columna sin osificarse, costillas acortadas) con 1000 mg/kg/día (~10 veces la exposición humana con 10 mg diarios basados en un ABC_{0-24hr} para ezetimiba total). En conejas tratadas con ezetimiba, se observó un aumento de extra costillas torácicas en 1000 mg/kg/día (150 veces la exposición humana con 10 mg diarios basados en un ABC_{0-24hr} para ezetimiba total). Ezetimiba cruzó la placenta cuando se les dio dosis orales múltiples a ratas y conejas embarazadas.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADACAI 10/80 COMPRIMIDOS



WPC MK0653A-T-012012

Estudios con dosis múltiples de ezetimiba coadministrada con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) en ratas y conejas durante la organogénesis resulta en exposiciones elevadas de ezetimiba y simvastatina. Hallazgos reproductivos ocurren a dosis más baja en la terapia de coadministración comparado con la monoterapia.

VIII. MADRES LACTANTES

Los estudios en ratas han mostrado que ezetimiba es excretada con la leche. No se sabe si los componentes activos de ADACAI son excretados con la leche humana, por lo que no se debe administrar ADACAI a mujeres que están amamantando.

IX. USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

Debido a la edad avanzada (≥ 65 años) es un factor de predisposición a la miopatía, ADACAI debe recetarse con precaución en los ancianos. En un ensayo clínico de los pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día, los pacientes ≥ 65 años de edad tenían un mayor riesgo de miopatía en comparación con los pacientes < 65 años de edad.

X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**ADACAI**

No se observó ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica cuando se coadministraron ezetimiba y simvastatina.

ADACAI es bioequivalente a la coadministración de ezetimiba y simvastatina.

Medicamentos contraindicados

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:

Inhibidores Potentes de la CYP3A4

Los estudios preclínicos han mostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450. No se ha observado ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica entre ezetimiba y medicamentos que son metabolizados por los citocromos P450 1 A2, 2D6, 2C8, 2C9 Y 3A4. Simvastatina es metabolizada por la CYP3A4, pero no tiene actividad inhibitoria CYP3A4; por lo tanto, no es de esperarse que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. Inhibidores potentes de la CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación del componente simvastatina de ADACAI. El uso concomitante con medicamentos etiquetados con un potente efecto inhibidor de la CYP3A4 (por ejemplo itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir o nefazodona), están contraindicados. (Ver V. CONTRAINDICACIONES, VI. PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis)

Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol (Ver V. CONTRAINDICACIONES y VI. PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADACAI 10/80 COMPRIMIDOS



WPC MK0653A-T-012012

Gemfibrozilo: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozilo aumentó las concentraciones de ezetimiba total de aproximadamente 1,7 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles.

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes con trasplante renal con clearance de creatinina > 50 mL/min con una dosis estable de ciclosporina, una sola dosis de 10 mg de ezetimiba aumentó 3.4 veces (rango de 2.3 a 7.9 veces aumento) en el promedio del área bajo la curva (ABC) de ezetimiba total en comparación con una población control sana de otro estudio (n=17). En un estudio diferente, un paciente con trasplante renal con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 13.2 mL/min/1.73 m²) que estaba recibiendo múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina, tuvo una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total en comparación con controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina, el día 7 resultó en un incremento medio del 15% en el ABC de ciclosporina (disminución de rango de 10% a 51% incremento) en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola.

Interacciones con otros medicamentos

Otros fibratos: La seguridad y eficacia de ADACAI coadministrada con fibratos, no se han estudiado. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis y producir así colestitis.

La coadministración de ezetimiba con otros fibratos no ha sido estudiada. En un estudio preclínico en perros, ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar. A pesar de la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos es desconocida, la administración conjunta de ADACAI con fibratos, no se recomienda su uso hasta que se estudie en pacientes.

Amiodarona: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta cuando se coadministra amiodarona con ADACAI (Ver IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN y VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó 55% aproximadamente el ABC de concentración de ezetimiba total (ezetimiba + glucurónido de ezetimiba). Esa interacción puede hacer que sea menor la disminución adicional del C-LDL debida a la coadministración de ADACAI y colestiramina.

Bloqueadores de los canales de calcio: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de verapamilo, diltiazem o amlodipino (Ver IV. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN y VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/rabdomiólisis*). **Los inhibidores moderados del CYP3A4:** Los pacientes que toman otros medicamentos que tienen un efecto inhibitor moderado del CYP3A4 concomitantemente con ADACAI, en particular, dosis altas de ADACAI, pueden tener un mayor riesgo de miopatía.

Ácido fusídico: En los pacientes tratados concomitantemente con ácido fusídico y ADACAI puede aumentar el riesgo de miopatía (Ver VI. PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiólisis*).

Digoxina: La administración concomitante de una dosis única de digoxina en hombres voluntarios sanos que recibieron simvastatina, resultó en una pequeña elevación (menos de 0,3 ng/mL) en las concentraciones plasmáticas de digoxina comparado con la administración concomitante de digoxina y placebo. Los pacientes que estén tomando digoxina deben ser monitoreados apropiadamente cuando se inicie la terapia con ADACAI.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADACAI 10/80 COMPRIMIDOS



WPC MK0653A-T-012012

Niacina: En un estudio de 15 adultos sanos, uso concomitante con ADACAI (10/20 mg al día durante 7 días) provocó un pequeño aumento en la ABC promedio de niacina (22%) y ácido nicotínico (19%) administrado como NIASPAN tabletas de liberación prolongada (1000 mg por 2 días y 2000 mg por 5 días después de un desayuno bajo en grasa). En el mismo estudio, la administración concomitante de NIASPAN aumentó ligeramente el ABC promedio de ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) y ácido de simvastatina (35%). Estos aumentos no se consideran clínicamente significativos. (Ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía/rabdomiólisis).

Colchicina: Se han notificado reportes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y ADACAI en los pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda una estrecha monitorización clínica en los pacientes que toman esta combinación.

Otras interacciones

El jugo de toronja o pomelo contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo típico de jugo de toronja o pomelo (250 mL al día) es mínimo (aumento de 13% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en el plasma, medida por el ABC) y no tiene ninguna importancia clínica. Sin embargo, las cantidades muy grandes de jugo de toronja o pomelo (más de un cuarto de galón al día) aumentan significativamente la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en el plasma, por lo que se deben evitar durante el tratamiento con ADACAI (Ver VI. PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis).

Anticoagulantes cumarínicos

Simvastatina 20-40 mg/día potenció moderadamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (INR por sus siglas en inglés), aumentó de un valor inicial de 1,7 a 1,8 y de 2,6 al 3,4 en un estudio de pacientes normales y en un estudio de pacientes hipercolesterolémicos respectivamente. Se ha reportado sangrado clínicamente evidente y/o aumento del tiempo de protrombina aumentado en pocos pacientes tomando concomitantemente anticoagulantes cumarínicos. En estos pacientes, el tiempo de protrombina debe ser determinado antes de iniciar el tratamiento con ADACAI y con la frecuencia necesaria durante las primeras etapas del tratamiento para asegurarse de que no ocurran alteraciones significativas en el tiempo de protrombina. Una vez que se ha documentado un tiempo de protrombina estable, el tiempo de protrombina puede ser monitoreado en los intervalos usualmente recomendados para pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis de ADACAI o se suspende, el mismo procedimiento debe ser repetido. La terapia con simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios del tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo en la biodisponibilidad de la warfarina ni en el tiempo de protrombina en un estudio de doce hombres adultos sanos. Ha habido reportes post-comercialización de un Rango Internacional Normalizado elevado en pacientes a quienes se les adicionó ezetimiba con warfarina o fluidionia. La mayoría de estos pacientes también estaban tomando otros medicamentos (Ver VI. PRECAUCIONES).

El efecto de ADACAI sobre el tiempo de protrombina no se ha estudiado.

Antiácidos:

La administración concomitante de antiácidos disminuyó la rapidez de absorción de ezetimiba pero no tuvo ningún efecto sobre su biodisponibilidad. Esa disminución de la rapidez de absorción de ezetimiba no se considera clínicamente importante.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADACAI 10/80 COMPRIMIDOS



WPC MK0653A-T-012012

XI. EFECTOS COLATERALES

Se ha evaluado la seguridad de ADACAI (o la coadministración de ezetimiba y simvastatina equivalente a las formulaciones de ADACAI) en estudios clínicos en aproximadamente en 12000 pacientes. ADACAI fue generalmente bien tolerado.

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); relacionados con el uso del medicamento fueron reportadas en pacientes tomando ADACAI (n=2404) y con una incidencia mayor que con placebo (n=1340):

Investigaciones

Común: Aumento de ALT y/o AST; CK en sangre se incrementó

Poco comunes: Aumento de bilirrubina en la sangre; aumento de ácido úrico en sangre; aumento de gamma glutamil-transferasa; la razón normalizada internacional aumentó; presencia de proteínas en la orina; disminución del peso

Trastornos del sistema nervioso:

Poco comunes: Mareo; dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales:

Poco comunes: Dolor abdominal; malestar abdominal; dolor abdominal superior; dispepsia; flatulencia; náuseas; vómitos

Piel y desordenes del tejido subcutáneo:

Poco comunes: Prurito; rash

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco comunes: Artralgia; espasmos musculares; debilidad muscular; molestias musculoesqueléticas, dolor de cuello; dolor en las extremidades

Trastornos generales y del sitio de administración:

Poco comunes: Astenia; fatiga; malestar; edema periférico

Trastornos psiquiátricos:

Poco comunes: Trastornos del sueño

Las siguientes experiencias adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); relacionados con el uso del medicamento fueron reportadas en pacientes tomando ADACAI (n=9595) y con una incidencia mayor que las estatinas administradas en monoterapia (n=8883):

Investigaciones

Común: Aumento de ALT y/o AST;

Poco comunes: Aumento de bilirrubina en la sangre; aumento de CK en sangre; aumento de gamma glutamil-transferasa

Trastornos del sistema nervioso:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADACAI 10/80 COMPRIMIDOS



WPC MK0653A-T-012012

Poco comunes: Dolor de cabeza; parestesia

Trastornos gastrointestinales:

Poco comunes: Distensión abdominal; diarrea; boca seca; dispepsia; flatulencia; reflujo gastroesofágico; vómitos

Piel y desordenes del tejido subcutáneo:

Poco comunes: Prurito; rash; urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Común: Mialgia

Poco comunes: Artralgia; dolor de espalda; espasmos musculares; debilidad muscular; molestias musculoesqueléticas; dolor en las extremidades

Trastornos generales y del sitio de administración:

Poco comunes: Astenia; dolor de pecho; fatiga; edema periférico

Trastornos psiquiátricos:

Poco comunes: insomnio

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

El Estudio de Corazón y Protección Renal (SHARP) (prevención de eventos vasculares mayores en la enfermedad renal crónica (ERC), la participación de más de 9000 pacientes tratados con ADACAI 10/20 mg al día (n=4650) o placebo (n=4620), los perfiles de seguridad fueron comparables durante una mediana de seguimiento de 4,9 años. En este estudio, sólo los eventos adversos graves y los abandonos debidos a eventos adversos fueron registrados. Las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron comparables (10,4% en pacientes tratados con ADACAI y un 9,8% en los pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue del 0,2% en pacientes tratados con ADACAI y 0,1% en los pacientes tratados con placebo. Elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3 veces LSN) ocurrió en el 0,7% de los pacientes tratados con ADACAI, frente al 0,6% de los pacientes tratados con placebo. En este estudio, no hubo aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de eventos adversos pre-especificados, incluyendo el cáncer (9,4% para ADACAI y 9,5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de cálculos biliares o pancreatitis.

Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han reportado en el uso postcomercialización con ADACAI o durante los estudios clínicos postcomercialización o uso de uno de los componentes individuales. Las reacciones adversas comunicadas para ADACAI son consistentes con los reportados previamente con ezetimiba y/o simvastatina.

Investigaciones: Pruebas de función hepática anormales*Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:* Trombocitopenia; anemia*Trastornos del sistema nervioso:* Neuropatía periférica.*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Tos; Enfermedad pulmonar intersticial*Trastornos gastrointestinales:* Estreñimiento; pancreatitis; gastritis*Trastornos a la Piel y tejido subcutáneo:* Alopecia; reacciones de hipersensibilidad; incluyendo erupción cutánea; urticaria; anafilaxis; angioedema; eritema multiforme*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Calambres musculares; miopatía/rabdomiólisis (Ver VI. PRECAUCIONES).*Trastornos de metabolismo y nutrición:* Disminución del apetito

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADACAI 10/80 COMPRIMIDOS



WPC MK0653A-T-012012

Trastornos vasculares: Sofocos; hipertensión

Trastornos generales y del sitio de administración: Dolor

Trastornos hepato-biliares: Hepatitis/ictericia; insuficiencia hepática fatal y no fatal; colelitiasis; colecistitis

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Disfunción eréctil

Trastornos psiquiátricos: Depresión

Un aparente síndrome de hipersensibilidad raramente se ha reportado que ha incluido algunas de las siguientes características: angioedema, síndrome similar al lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de velocidad de sedimentación globular, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, enrojecimiento, disnea y malestar general.

Ha habido informes posteriores a la comercialización raros de deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida de memoria, falta de memoria, amnesia, debilitación de la memoria, confusión) asociados a uso de estatinas. Estos temas cognitivos se han reportado para todas las estatinas. Los reportes son generalmente no serios y reversible al discontinuar la estatina, con tiempos variables al inicio del síntoma (1 día a los años) y a la resolución del síntoma (punto medio de 3 semanas).

Valores de Laboratorio

En estudios clínicos comparativos sobre la coadministración de ezetimiba y simvastatina, la incidencia de aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas (de la ALT y/o la AST al triple o más del límite superior normal, de manera consecutiva) fue de 1.7% en los pacientes tratados con ADACAI. Esos aumentos fueron generalmente asintomáticos, no se asociaron con colestasis y cesaron al suspender o al continuar el tratamiento (Ver VI. PRECAUCIONES).

Se observaron aumentos clínicamente importantes de la cinasa de la creatina (a diez o más veces el límite superior de los valores normales) en 0.2% de los pacientes tratados con ADACAI.

Los aumentos en los niveles de HbA1c y de glucosa en suero en ayunas han sido reportados con estatinas, incluyendo la simvastatina.

XII. SOBREDOSIS

ADACAI

No se puede recomendar ningún tratamiento específico de la sobredosis de ADACAI. En caso de una sobredosis, se deben aplicar medidas sintomáticas y de sostén.

Ezetimiba

En estudios clínicos, la administración de ezetimiba, 50 mg diarios a 15 personas sanas por hasta 14 días, o de 40 mg diarios a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria por hasta 56 días y 40 mg/día a 27 pacientes con sitosterolemia homocigotos por 26 semanas, fue en general bien tolerada. Se han reportado pocos casos de sobredosificación, la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas reportadas no fueron graves.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ADACAI 10/80 COMPRIMIDOS



WPC MK0653A-T-012012

Simvastatina

Se han reportado pocos casos de sobredosificación; la máxima dosis ingerida fue de 3,6 g. Todos esos pacientes se recuperaron sin secuelas.

XIII. CONSERVACIÓN

Almacenar a no más de 30 °C. Manténgase el envase bien cerrado.

XIV. PRESENTACIÓN

Caja con 28 comprimidos.

XV. COMPOSICIÓN

ADACAI (ezetimiba/simvastatina) es un comprimido que está disponible en 4 concentraciones:

- ADACAI 10/10 (ezetimiba 10 mg/ simvastatina 10 mg)
- ADACAI 10/20 (ezetimiba 10 mg/ simvastatina 20 mg)
- ADACAI 10/40 (ezetimiba 10 mg/ simvastatina 40 mg)
- ADACAI 10/80 (ezetimiba 10 mg/ simvastatina 80 mg)

Adicionalmente, ADACAI contiene los siguientes excipientes: Butilhidroxianisol, ácido cítrico monohidratado, croscarmelosa sódica, hipromelosa, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y galato de propilo.

Documento actualizado por última vez en Enero 2012

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**