



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

DISPOSICIÓN N°

3306

BUENOS AIRES, 07 ABR 2017.

VISTO el Expediente N° 1-0047-11010-14-2 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., en representación de la firma AEGERION PHARMACEUTICALS Inc., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial JUXTAPID, ingrediente farmacéutico activo Mesilato de Lómitapida, a los fines de su importación a la República Argentina, indicada para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo).

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto



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

DISPOSICIÓN N°

3306

de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos "según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor."

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la



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

DISPOSICIÓN Nº

3306

tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT Nº 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales "Bajo Condiciones Especiales".

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 1594/1612 del mencionado expediente, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología), la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) y la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (Departamento de Farmacovigilancia, Departamento de Evaluación Médica y Departamento de Evaluación farmacéutica) del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que las áreas técnicas informan que los estudios fármaco-dinámicos y fármaco-toxicológicos así como los estudios de farmacología clínica presentados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.



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

DISPOSICIÓN Nº

3306

Que asimismo, la documentación aportada para la evaluación farmacéutica cumple satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado adecuado por las dos áreas técnicas que procedieron a su evaluación.

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas que la Food and Drug Administration (FDA según sus siglas en inglés) de EEUU aprobó el producto el 21 de diciembre de 2012 como medicamento huérfano, y que la EMA (European Medicine Agency) hizo lo propio el 31 de julio de 2013.

Que teniendo en cuenta los aludidos informes, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable a fs. 1614/1616 en el cual, estimando adecuada la presentación del registro del producto bajo el régimen de la Disposición ANMAT Nº 4622/12, en atención a las características fisiopatológicas de la enfermedad, la existencia de terapéutica exclusivamente sintomática y por el particular mecanismo de acción, sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal JUXTAPID.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos



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

DISPOSICIÓN N°

3 3 0 6

pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92, las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA Mesilato de Lomitapida y los alcances de la autorización conferida por la Food and Drug Administration (FDA), corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12, al producto JUXTAPID.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de Certificado autorizante.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) que se encuentra aprobado de acuerdo a la documentación agregada a fs. 1542-1547.

Que asimismo a los fines de establecer el balance beneficio-riesgo en los pacientes del país, el patrocinante deberá presentar para la re-inscripción



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

DISPOSICIÓN N° 3306

los resultados del Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), el que deberá ser aprobado por la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales, debiendo contener: Información actualizada sobre eficacia y efectividad terapéutica según resultados de pacientes en el país y a nivel mundial, recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento JXTAPID/Mesilato de Lomitapida, la guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el Consentimiento informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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



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

DISPOSICIÓN Nº

3 3 0 6

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase "BAJO CONDICIONES ESPECIALES" la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial JUXTAPID Mesilato de Lomitapida, la que será importada a la República Argentina por ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., en representación de la firma AEGERION PHARMACEUTICALS Inc., con los datos identificatorios característicos que obran en el Anexo I, que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, que obra como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES



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

DISPOSICIÓN Nº

3306

ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1), contado a partir de la fecha del Certificado autorizante.

ARTICULO 6º - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES), tratados con JUXTAPID/Mesilato de Lomitapida, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7º - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8º de la Ley 16.463.

ARTICULO 8º - Establécese que la firma ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., en representación de la firma AEGERION PHARMACEUTICALS INC., deberá cumplir con el Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado según la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente.

ARTICULO 9º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o



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

DISPOSICIÓN N°

3 3 0 6

importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10° - Incorpórese el producto JXTAPID/Mesilato de Lomitapida de la firma ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., en representación de la firma AGERION PHARMACEUTICALS INC., al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

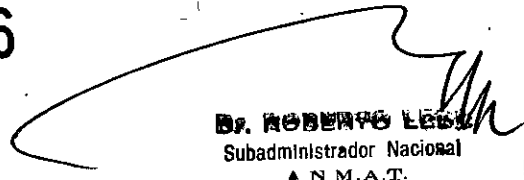
ARTICULO 11° - Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12° - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-11010-14-2

DISPOSICIÓN N°:

3 3 0 6


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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N° 3306

Nombre comercial: JUXTAPID.

Nombre/s genérico/s: MESILATO DE LOMITAPIDA.

Nombre o razón social: ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., en representación
de la firma AEGERION PHARMACEUTICALS, INC.

Lugar/es elaborador/es: Catalent CTS Inc, Kansas City. MO 64137 USA. (a
Granel, Acondicionamiento Primario y Secundario).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propios: García de Cossio
6160/62/64 C.A.B.A.

País de Origen: E.E.U.U.

País de procedencia: E.E.U.U.

País de Consumo: E.E.U.U.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DE GELATINA DE CUBIERTA DURA.

Nombre comercial: JUXTAPID.



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

Clasificación ATC: C10AX12.

Indicación/es autorizada/s: está indicado como complemento de una dieta baja en grasas y de otros tratamientos hipolipemiantes, que incluyen aféresis de lipoproteínas de baja densidad, si está disponible, para reducir el colesterol - lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), colesterol total (CT), LA apolipoproteína B (apo B), y el colesterol no HDL (C-no HDL) en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo).

Concentración/es: Mesilato de Lomitapida (equivalente a 5,00 mg de lomitapida base) 5,69 mg

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: Mesilato de Lomitapida (equivalente a 5,00 mg de lomitapida base) 5,69 mg

Excipientes: almidón pregelatinizado 5,00 mg; almidón glicolato de sodio 5,00 mg; celulosa microcristalina 10,00 mg; lactosa monohidrato 73,81 mg; dióxido de silicio 0,25 mg y estearato de magnesio 0,25 mg.

Composición de la cápsula: Cuerpo de la cápsula: gelatina 46,3 mg; dióxido de titanio 0,2 mg y óxido de hierro rojo 0,6 mg. Capuchón de la cápsula: gelatina 28,4 mg; dióxido de titanio 0,1 mg; óxido de hierro rojo 0,3 mg; tinta de impresión negra apta para consumo compuesta por goma laca, óxido de hierro negro y propilenglicol.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.



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

Envase/s Primario/s: Frascos de 100 cc (ml) de polietileno de alta densidad (HDPE) cerrados con sello por inducción y con una tapa de 38 mm con cierre de rosca a prueba de niños.

Presentación: FRASCO CONTENIENDO 28 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: FRASCO CONTENIENDO 28 CÁPSULAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C; desviaciones permitidas: entre 15°C y 30°C. La exposición breve a temperaturas de hasta 40°C puede ser tolerada. Sin embargo, dicha exposición debe ser minimizada. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la humedad.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo). Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DE GELATINA DE CUBIERTA DURA.

Nombre comercial: JUXTAPID

Clasificación ATC: C10AX12.

Indicación/es autorizada/s: está indicado como complemento de una dieta baja en grasas y de otros tratamientos hipolipemiantes, que incluyen aféresis de



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

lipoproteínas de baja densidad, si está disponible, para reducir el colesterol - lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), colesterol total (CT), LA apolipoproteína B (apo B), y el colesterol no HDL (C-no HDL) en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo).

Concentración/es: Mesilato de Lomitapida (equivalente a 10,00 mg de lomitapida base) 11,39 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica porcentual:

IFA: Mesilato de Lomitapida (equivalente a 10,00 mg de lomitapida base) 11,39 mg.

Excipientes: almidón pregelatinizado 10,00 mg; almidón glicolato de sodio 10,00 mg; celulosa microcristalina 20,00 mg; lactosa monohidrato 147,61 mg; dióxido de silicio 0,50 mg y estearato de magnesio 0,50 mg.

Composición de la cápsula: Cuerpo de la cápsula: gelatina 46,3 mg; dióxido de titanio 0,2 mg y óxido de hierro rojo 0,6 mg. Capuchón de la cápsula: gelatina 28 mg; dióxido de titanio 0,9 mg; tinta de impresión negra apta para consumo compuesta por goma laca, óxido de hierro negro y propilenglicol.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frascos de 100 cc (ml) de polietileno de alta densidad (HDPE) cerrados con sello por inducción y con una tapa de 38 mm con cierre de rosca a prueba de niños.



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

Presentación: FRASCO CONTENIENDO 28 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: FRASCO CONTENIENDO 28 CÁPSULAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C; desviaciones permitidas: entre 15°C y 30°C. La exposición breve a temperatura de hasta 40°C puede ser tolerada. Sin embargo, dicha exposición debe ser minimizada. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la humedad.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo). Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DE GELATINA DE CUBIERTA DURA.

Nombre comercial: JUXTAPID

Clasificación ATC: C10AX12.

Indicación/es autorizada/s: está indicado como complemento de una dieta baja en grasas y de otros tratamientos hipolipemiantes, que incluyen aféresis de lipoproteínas de baja densidad, si está disponible, para reducir el colesterol - lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), colesterol total (CT), LA apolipoproteína B



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

(apo B), y el colesterol no HDL (C-no HDL) en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo).

Concentración/es: 20 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

IFA: Mesilato de Lomitapida (equivalente a 20,00 mg de lomitapida base) 22,7 mg.

Excipientes: almidón pregelatinizado 10,00 mg; almidón glicolato de sodio 10,00 mg; celulosa microclisalina 20,00 mg; lactosa monohidrato 136,73 mg; dióxido de silicio 0,25 mg y estearato de magnesio 0,25 mg.

Composición de la cápsula: Cuerpo de la cápsula: gelatina 45,8 mg; dióxido de titanio 1,4 mg y óxido de hierro rojo 0,6 mg. Capuchón de la cápsula: gelatina 28,0 mg; dióxido de titanio 0,9 mg; tinta de impresión negra apta para consumo compuesta por goma laca, óxido de hierro negro y propilenglicol.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frascos de 100 cc (ml) de polietileno de alta densidad (HDPE) cerrados con sello por inducción y con una tapa de 38 mm con cierre de rosca a prueba de niños.

Presentación: FRASCO CONTENIENDO 28 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: FRASCO CONTENIENDO 28 CÁPSULAS.

Período de vida útil: 24 MESES.



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

Forma de conservación: Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C; desviaciones permitidas: entre 15°C y 30°C. La exposición breve a temperaturas de hasta 40°C puede ser tolerada. Sin embargo, dicha exposición debe ser minimizada. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la humedad.


Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo). Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-11010-14-2

DISPOSICIÓN Nº:

3 3 0 6


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



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

3306

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

Proyecto de Rotulo envase primario: Fs 1530 - 1532. .

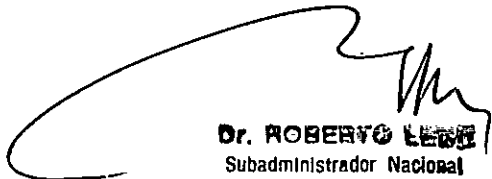
Proyecto de Rotulo envase secundario: Fs. 1539-1541. .

Resumen de PMEES fs. 1542-1547. . .

Formulario de Consentimiento fs. 1548-1552.

Proyecto de Prospecto: fs. 1553-1583.

Información para pacientes: fs. 1584-1592.



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

3306



Juxtapid® (lomitapide) Cápsulas
Aegerion Pharmaceuticals, Inc.

Plan de Gestión de Riesgo 2.0
Argentina

07 ABR 2017.

ANEXO 4: RESUMEN DEL PLAN DE MONITOREO DE EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD (PMEES).

La siguiente información será presentada con tres meses de anterioridad a la re inscripción del producto.

La Tabla siguiente contiene una recopilación del plan de gestión de riesgo.

Resumen de PGR para Argentina

Problema de seguridad	Actividades de Farmacovigilancia Propuestas (de rutina y adicionales)	Actividades de Mitigación del Riesgo propuestas (de rutina y adicionales)
Riesgo importante identificado		
Efectos hepáticos (transaminasas elevadas, esteatosis hepática)	Actividades de Farmacovigilancia de rutina, incluyendo revisión de EAEI en PSURs. Adicional- Informes Expeditos de registros de hallazgos hepáticos y observacionales específicos de los pacientes tratados con Juxtapid.	Rutina – Prospecto Adicional – Material Educativo para prescriptores
Efectos gastrointestinales (náuseas, diarrea, pérdida de peso, malabsorción de vitaminas liposolubles, disminución de los ácidos grasos esenciales)	Actividades de Farmacovigilancia de rutina, incluyendo la revisión de casos en PSURs. Adicional - registro observacional de los pacientes tratados con Juxtapid.	Rutina – Prospecto Adicional – Material Educativo para prescriptores
Interacción con estatinas	Actividades de Farmacovigilancia de rutina, incluyendo revisión de casos en PSURs.	Rutina – Prospecto Adicional – Material Educativo para prescriptores ”
Riesgo potencial identificado		
Fibrosis hepática	Actividades de Farmacovigilancia de rutina, incluyendo revisión de EAEI en PSURs. Adicional- Informes Expeditos de anomalías hepáticas específicas y de observación específica de los pacientes tratados con Juxtapid.	Rutina – Prospecto Adicional – Material Educativo para prescriptores

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA, S.R.L.S.A.

HUGO A. ESTEBAN
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA, S.R.L.S.A.



Juxtapid® (lomitapide) Cápsulas
Aegerion Pharmaceuticals, Inc.

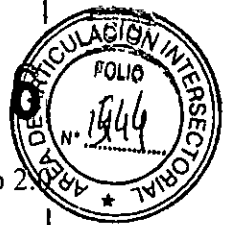
Plan de Gestión de Riesgo 2.0
Argentina

Problema de seguridad	Actividades de Farmacovigilancia Propuestas (de rutina y adicionales)	Actividades de Mitigación del Riesgo propuestas (de rutina y adicionales)
Tumores hepáticos primarios	Actividades de Farmacovigilancia de rutina, incluyendo revisión de EAEL en PSURs. Adicional- Informes Expeditos de tumores hepáticos y de observaciones específicas de los pacientes tratados con Juxtapid.	Rutina - Prospecto
Tumores de intestino delgado	Actividades de Farmacovigilancia de rutina, incluyendo revisión de EAEL en PSURs. Adicional- Informes Expeditos de tumores de intestino/intestino delgado y de observaciones específicas de los pacientes tratados con Juxtapid.	Rutina - Prospecto
Tumores pancreáticos	Actividades de Rutina - Farmacovigilancia, incluyendo revisión como AESI en PSURs Adicional - Notificación acelerada de tumores intestinales / del intestino delgado, tumores pancreáticos. Registro observacional de pacientes tratados con Juxtapid.	Rutina - Prospecto
Uso fuera de prospecto	Actividades de Farmacovigilancia de rutina, incluyendo la revisión de casos en PSURs. Adicional - registro observacional de los pacientes tratados con Juxtapid.	Rutina – Prospecto Adicional – Material Educativo para prescriptores
Embarazo no deseado	Actividades de Farmacovigilancia de rutina, incluyendo la revisión de casos en PSURs. Adicional - registro observacional de los pacientes tratados con Juxtapid y registro de la exposición embarazo.	Rutina – Prospecto Adicional – Material Educativo para prescriptores
Información faltante importante		

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FERRER
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

330



Juxtapid® (lomitapide) Cápsulas
Aegerion Pharmaceuticals, Inc.

Plan de Gestión de Riesgo 2.
Argentina

Problema de seguridad	Actividades de Farmacovigilancia Propuestas (de rutina y adicionales)	Actividades de Mitigación del Riesgo propuestas (de rutina y adicionales)
Uso durante el embarazo	Actividades de Farmacovigilancia de rutina, incluyendo la revisión de casos de embarazo en PSURs. Informes Expeditos de anomalías congénitas importantes. Adicional - registro observacional de los pacientes tratados con Juxtapid y registro de la exposición embarazo.	Rutina – Prospecto Adicional – Material Educativo para prescriptores
Uso en población pediátrica	Actividades de Farmacovigilancia de rutina, incluyendo la revisión de casos pediátricos en PSURs.	Rutina – Prospecto.
Uso con alcohol	Actividades de Farmacovigilancia de rutina, incluyendo la revisión de casos en PSURs. Adicional - registro observacional de los pacientes tratados con Juxtapid.	Rutina – Prospecto Adicional – Material Educativo para prescriptores
Uso en población no caucásica	Actividades de Farmacovigilancia de rutina, incluyendo la revisión de casos en PSURs.	Rutina – Prospecto
Enfermedad hepática pre existente	Actividades de Farmacovigilancia de rutina, incluyendo la revisión de casos en PSURs. Adicional - registro observacional de los pacientes tratados con Juxtapid.	Rutina – Prospecto Adicional – Material Educativo para prescriptores
Uso concomitante con agentes potencialmente hepatotóxicos	Actividades de Farmacovigilancia de rutina, incluyendo la revisión de casos en PSURs. Adicional - registro observacional de los pacientes tratados con Juxtapid.	Rutina – Prospecto Adicional – Material Educativo para prescriptores

HUGO A. FERRERÍA
Presidente

ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FARMACÉUTICOS

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16588
ORIENTAL FARMACÉUTICA S.C.S.A.



Juxtapid® (lomitapide) Cápsulas
Aegerion Pharmaceuticals, Inc.

Plan de Gestión de Riesgo 2.
Argentina

Problema de seguridad	Actividades de Farmacovigilancia Propuestas (de rutina y adicionales)	Actividades de Mitigación del Riesgo propuestas (de rutina y adicionales)
Interacción con inhibidores débiles del CYP3A4	Actividades de Farmacovigilancia de rutina, incluyendo la revisión de casos en PSURs. Actividades adicionales de Farmacovigilancia incluyendo estudios de interacción Fármaco-Fármaco Modelo PBPK (modelos de farmacocinética basada en la fisiología, por sus siglas en inglés) y registro observacional de pacientes tratados con Juxtapid.	Rutina – Prospecto

Documentos relacionados:

Anexo A: Modelo de registro observacional de los pacientes tratados con Juxtapid: Hoja de datos del paciente.

Anexo B: Consentimiento Informado.


HUGO A. PERRELLA
 Presidente
 LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICA S.A.


 Farm. SILVIA A. MANUEL
 Co-Directora Técnica
 M.N. 16560
 ORIENTAL FARMACÉUTICA S.A. C.I.S.A.

3306



Aegerion®
Pharmaceuticals

HOJA DE DATOS DEL PACIENTE

CÓDIGO DE PACIENTE:

PRODUCTO:

LOTE:

INSTITUCIÓN MÉDICA:

MEDICO TRATANTE:

DIAGNÓSTICO	
FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO	
TRATAMIENTOS PREVIOS	
INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN	
BASE DE DATOS DEMOGRÁFICOS Incluyendo antecedentes médicos (sexo, edad, historia familiar) tratamiento (tratamiento actual y otras drogas en uso)	
PERFIL LIPÍDICO	
PERFIL HEPÁTICO	

HUGO A. ANDRÉS
FARMACÉUTICO
PROFESIONISTA ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.S.A.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16580
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.S.A.


3306



Aegerion
Pharmaceuticals

REPORTES DE EMBARAZOS	
EFECTOS ADVERSOS	

009


HUGO A. TERRIENTE
FISIÓLOGO
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA S.C.S.A.


Farm. SILVIA A. MARIUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA S.C.S.A.

33061

Aegerion
Pharmaceuticals



Formulario de consentimiento informado para medicamentos bajo registro especial de condición

Estimado(a) paciente:

Lea cuidadosamente los siguientes puntos y firme el consentimiento informado si ha comprendido completamente todos los puntos y acepta seguir las instrucciones de su médico. No firme el consentimiento informado y comience el tratamiento con JUXTAPID si hay algo que no comprende sobre la información recibida sobre el uso de este medicamento.

Información y advertencias de importancia:

Su médico desea tratarlo con un fármaco denominado JUXTAPID® (lomitapida) cápsulas dado que usted tiene una enfermedad rara denominada Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo), que es una afección genética heredada de ambos padres que resulta en muy altos niveles de "colesterol malo" (colesterol LDL). HoFH es una enfermedad poco frecuente. Una enfermedad poco frecuente es aquella cuya prevalencia en la población es igual o menos que uno en dos mil (1 en 2000), en función de la condición epidemiológica nacional. Los medicamentos para estas enfermedades poco frecuentes se conocen como fármacos huérfanos.

La HoFH es una enfermedad grave potencialmente mortal con algunas de las siguientes características:

- Es una enfermedad crónica, debilitante y para la cual no existen tratamientos efectivos disponibles o son inadecuados de algún modo.
- Enfermedades graves o potencialmente mortales para las cuales no existen tratamientos efectivos disponibles o son inadecuados de algún modo.

Su médico cree que usted puede recibir un beneficio de JUXTAPID en el tratamiento de su enfermedad, además de otros tratamientos hipolipemiantes, es decir, una reducción en el colesterol LDL. Tome JUXTAPID exactamente como se lo indique el médico. El médico le evaluará para detectar cualquier efecto no deseado mediante análisis de laboratorio y otros exámenes antes de aumentar la dosis. La dosis se puede reducir durante el tratamiento en función de los resultados de los análisis de laboratorio relacionados con su salud hepática. El médico tal vez desee cambiar la dosis de JUXTAPID por otros motivos, de ser necesario. No cambie la dosis de JUXTAPID usted mismo. Tome JUXTAPID 1 vez al día al menos 2 horas después de la cena con agua. No debe tomar JUXTAPID con los alimentos. Tomar JUXTAPID con los alimentos puede causar problemas estomacales. Tome las cápsulas de JUXTAPID enteras; no las abra, aplaste, disuelva ni mastique antes de tragarlas. Si no puede tragar las cápsulas de JUXTAPID enteras, infórmele al médico. Mientras tome JUXTAPID, debe limitar la cantidad de bebidas alcohólicas (vino, cerveza o bebidas blancas) que tome a no más de 1 bebida por día (1 bebida = 360 ml de cerveza, 30 ml de bebida blanca o 150 ml de vino). No debe beber jugo de pomelo mientras reciba tratamiento con JUXTAPID.

Tal vez esté tomando medicamentos adicionales para disminuir el colesterol o por otros motivos. Asegúrese de informarle a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Se sabe que algunos medicamentos interactúan con JUXTAPID y pueden alterar su buen funcionamiento y su

HUGO J. CRISTINA
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA Y BIENESTAR DEL PACIENTE

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA S.C.S.A.

3306

Aegerion
Pharmaceuticals



buena tolerancia. Pregunte al médico si usted debería seguir tomando los medicamentos adicionales mientras toma JUXTAPID.

JUXTAPID puede causar problemas estomacales. A fin de disminuir la posibilidad de experimentar estos problemas, siga una dieta baja en grasas. Pregunte al médico si debe hablar con un dietólogo para saber lo que debe comer mientras toma JUXTAPID. JUXTAPID hace que sea más difícil para algunos nutrientes ingresar en el cuerpo. Tome vitamina E y ácidos grasos cada día mientras toma JUXTAPID. Pregunte al médico, el enfermero o el dietólogo cómo agregarlos a su dieta.

Antes de comenzar el tratamiento con JUXTAPID, su médico extraerá una muestra de sangre para controlar la salud del hígado. El médico le proporcionará más información sobre la necesidad de hacer esto y los riesgos relacionados.

JUXTAPID puede causar efectos secundarios graves, incluidos:

Problemas hepáticos. JUXTAPID puede aumentar los niveles de las enzimas hepáticas que pueden indicar una posible lesión en las células hepáticas. Niveles muy altos de esas enzimas (denominadas transaminasas), prolongados en el tiempo, pueden indicar el desarrollo de insuficiencia hepática. El médico debe realizar análisis de sangre para controlar el hígado antes de que comience a tomar JUXTAPID, si se aumenta su dosis y mientras toma JUXTAPID. Si los análisis indican algunos problemas hepáticos, el médico puede ajustar la dosis de JUXTAPID o interrumpirla. Informe al médico si ha tenido problemas hepáticos, incluidos problemas hepáticos mientras tomaba otros medicamentos. JUXTAPID puede causar náuseas, vómitos y dolor estomacal, en especial si no sigue una dieta baja en grasas. Estos efectos secundarios también pueden ser síntomas de problemas hepáticos. Informe al médico de inmediato si tiene algunos de estos síntomas de problemas hepáticos mientras toma JUXTAPID: náuseas, vómitos o dolor estomacal que empeora, que no desaparece o cambia; fiebre; color amarillento de los ojos o la piel; si se siente más cansado de lo normal o tiene síntomas parecidos a los de la gripe. El consumo de alcohol puede aumentar la posibilidad de tener problemas hepáticos o hacer que estos empeoren. Usted no debe tomar más de 1 bebida alcohólica por día mientras toma JUXTAPID. Se espera que el tratamiento con JUXTAPID haga que se forme grasa adicional en el hígado. La acumulación de grasa en el hígado puede ser un factor de riesgo para los problemas hepáticos incluida la esteatohepatitis y la cirrosis. Se desconoce el efecto a largo plazo de esta acumulación en relación con el tratamiento de JUXTAPID.

Daño a su bebé en gestación. Si usted está embarazada, cree que podría estar embarazada o planea quedar embarazada no tome JUXTAPID. Si usted es una mujer que puede quedar embarazada, debe realizarse una prueba para la detección del embarazo antes de que comience a tomar JUXTAPID. La prueba para la detección del embarazo debe ser negativa para que pueda recibir JUXTAPID. No tenga sexo mientras toma JUXTAPID a menos que use un método anticonceptivo efectivo. Hable con su médico o enfermero(a) para determinar el mejor método anticonceptivo para usted. Las pastillas anticonceptivas tal vez no funcionen bien si tiene diarrea o vómitos. Si comienza a tomar pastillas anticonceptivas mientras recibe JUXTAPID, informe a su médico. El médico tal vez deba cambiar la dosis de JUXTAPID. Si queda embarazada mientras toma JUXTAPID, deje de tomarlo y comuníquese con el médico de inmediato.

Síntomas gastrointestinales. Diarrea, náuseas/vómitos, y dolor/molestia estomacal son muy frecuentes con JUXTAPID. Seguir una dieta baja en grasas estricta puede ayudar a disminuir las posibilidades de tener estos síntomas.

ORIENTAL FARMACEUTICA
S.A.
CALLE 100 N.º 100
BOGOTÁ, COLOMBIA

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.



Problemas con la absorción de ciertos nutrientes. JUXTAPID puede disminuir su capacidad de absorber vitaminas solubles en grasas. Las personas con problemas en el intestino o el páncreas pueden tener una mayor posibilidad de no poder absorber estos nutrientes.

Niveles elevados de ciertos anticoagulantes. JUXTAPID puede aumentar el nivel del anticoagulante, la warfarina. Si toma warfarina, el médico controlará los tiempos de coagulación de la sangre con frecuencia, en especial después del cambio en la dosis de JUXTAPID.

Problemas hepáticos causados por ciertos fármacos. Algunos medicamentos pueden causar problemas hepáticos, incluida la isotretinoína, el acetaminofén, el metotrexato, las tetraciclinas y el tamoxifen. Si toma estos medicamentos con JUXTAPID su médico puede realizar análisis de sangre más seguido para controlar el hígado.


Los efectos secundarios más frecuentes de JUXTAPID incluyen:

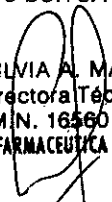
- diarrea (deposiciones líquidas)
- náuseas
- vómitos
- calambres o dolor estomacal
- indigestión
- gases

El fármaco huérfano JUXTAPID está aprobado por la ANMAT, la autoridad sanitaria en Argentina, como un medicamento oral de venta con receta y terapia adyuvante con otros tratamientos hipolipemiantes para reducir los niveles de colesterol malo en adultos con HoFH. Como resultado, ANMAT ha determinado que tiene un beneficio favorable/riesgo para pacientes para los cuales está indicado, pero debido a su estado de tratamiento para una enfermedad grave potencialmente mortal, se requiere que se generen más datos sobre la seguridad y eficacia de JUXTAPID. Como resultado, Aegerion Pharmaceuticals, el titular de la licencia para JUXTAPID, ha implementado un plan para controlar la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) para evaluar más adelante los beneficios y riesgos del tratamiento con JUXTAPID.

A tal fin, al firmar este consentimiento informado, usted autoriza la divulgación de sus antecedentes médicos obtenidos por su médico con Aegerion Pharmaceuticals y ANMAT. La manipulación de los antecedentes médicos obtenidos será manejada de conformidad con la Legislación argentina y la ley de Protección de Datos Personales (Ley 25326) y según lo establece la Ley de Derechos Civiles para Pacientes, los antecedentes médicos y consentimientos informados (Ley 26529, artículo 2).

De conformidad con la Ley de Protección de Datos Personales Argentina, le informamos que sus datos serán transferidos y almacenados en Argentina y fuera de Argentina, donde las leyes de protección de datos tal vez no sean tan estrictas, dentro del grupo de Aegerion Pharmaceuticals y sus agentes. El siguiente individuo es el designado como la persona responsable a cargo de la seguridad, el mantenimiento y la confidencialidad de dichos datos: Vicepresidente, desarrollo clínico, a quien se le puede escribir al correo electrónico Medinfo@aegeion.com. Usted puede solicitar que se le entregue su información, se la actualice, rectifique o borre. A tal fin, usted también puede


HUGO FERNANDEZ
Presidente
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.


Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.



9. Usted autoriza que sus datos médicos (sin datos de identificación personal) sean compilados y procesados (de conformidad con la Ley 25632 y la Ley 25629) con el propósito de cumplir con el plan de monitoreo de eficacia, efectividad y seguridad requerido por ANMAT.
10. Se le ha informado que la firma de este consentimiento informado es esencial para cumplir los requisitos solicitados por la reglamentación aplicable. Usted sólo podrá recibir tratamiento con JUXTAPID si firma este formulario de consentimiento.
11. Se le ha informado que su participación en este plan es voluntaria, y que usted puede dejar de participar en cualquier momento, sin ningún daño ni sanción para usted, ni cambios en la calidad de la atención.

Se firma el presente documento el _____ del mes de _____ del año _____

PACIENTE O REPRESENTANTE LEGAL	TESTIGO	MÉDICO
_____	_____	_____
FIRMA	FIRMA	FIRMA
_____	_____	_____
NOMBRE EN LETRA DE IMPRENTA	NOMBRE EN LETRA DE IMPRENTA	NOMBRE EN LETRA DE IMPRENTA
_____	_____	_____
DOCUMENTO	DOCUMENTO	DOCUMENTO

(Handwritten mark)

(Signature)
HUGO A. TERREYDA
 Presidente
 PROYECTOS ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

(Signature)
 Farm. **SILVIA X. MANUEL**
 Co-Directora Técnica
 M.N. 16580
 ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.



JUXTAPID®

LOMITAPIDA 5 mg, 10 mg y 20 mg Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula de 5 mg contiene:

Lomitapida mesilato (equivalente a 5,00 mg de lomitapida base) 5,69 mg

Excipientes: almidón pregelatinizado 5,00 mg, almidón glicolato de sodio 5,00 mg, celulosa microcristalina 10,00 mg, lactosa monohidrato 73,81 mg, dióxido de silicio 0,25 mg y estearato de magnesio 0,25 mg.

Composición de la cápsula: Cuerpo de la Cápsula; gelatina 46,3 mg, dióxido de titanio 0,2 mg y óxido de hierro rojo 0,6 mg. Capuchón de la cápsula; gelatina 28,4 mg, dióxido de titanio 0,1 mg, óxido de hierro rojo 0,3 mg. Además contiene tinta de impresión negra apta para consumo, la cual está compuesta por goma laca, óxido de hierro negro y propilenglicol.

Cada cápsula de 10 mg contiene:

Lomitapida mesilato (equivalente a 10,00 mg de lomitapida base) 11,39 mg

Excipientes: almidón pregelatinizado 10,00 mg, almidón glicolato de sodio 10,00 mg, celulosa microcristalina 20,00 mg, lactosa monohidrato 147,61 mg, dióxido de silicio 0,50 mg y estearato de magnesio 0,50 mg.

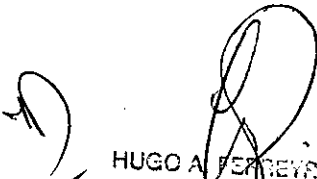
Composición de la cápsula: Cuerpo de la cápsula; gelatina 46,3 mg, dióxido de titanio 0,2 mg y óxido de hierro rojo 0,6 mg. Capuchón de la cápsula; gelatina 28,0 mg, dióxido de titanio 0,9 mg. Además contiene tinta de impresión negra apta para consumo, la cual está compuesta por goma laca, óxido de hierro negro y propilenglicol.

Cada cápsula de 20 mg contiene:

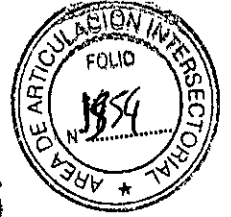
Lomitapida mesilato (equivalente a 20,00 mg de lomitapida base) 22,7 mg

Excipientes: almidón pregelatinizado 10 mg, almidón glicolato de sodio 10 mg, celulosa microcristalina 20 mg, lactosa monohidrato 136,73 mg, dióxido de silicio 0,25 mg y estearato de magnesio 0,25 mg.

Composición de la cápsula: Cuerpo de la cápsula; gelatina 45,8 mg, dióxido de titanio 1,4 mg y óxido de hierro rojo 0,6 mg. Capuchón de la cápsula; gelatina 28,0 mg, dióxido de titanio 0,9 mg. Además contiene tinta de impresión negra apta para consumo, la cual está compuesta por goma laca, óxido de hierro negro y propilenglicol.


HUGO A. FERREYRA
 Presidente
 LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.


Farm. SILVIA A. MANUEL
 Co-Directora Técnica
 M.N. 16860
 ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.




3 3 0 6

ADVERTENCIA: RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD

JUXTAPID puede provocar aumento de las transaminasas. En el estudio clínico con JUXTAPID, 10 (34%) de los 29 pacientes tratados con JUXTAPID experimentaron al menos un episodio de elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la aspartato aminotransferasa (AST) $\geq 3x$ el límite superior normal (LSN). No se registraron incrementos concomitantes clínicamente significativos de la bilirrubina total, Relación Internacional Normalizada (RIN) o la fosfatasa alcalina.

JUXTAPID también aumenta la grasa hepática, con o sin aumentos concomitantes de las transaminasas. El aumento absoluto de la grasa hepática fue del 6% (mediana) después de las semanas 26 y 78 de tratamiento, con respecto al 1% observado al momento basal, medido con espectroscopia de resonancia magnética. La esteatosis hepática asociada al tratamiento con JUXTAPID puede ser un factor de riesgo para la enfermedad progresiva del hígado, que incluye esteatohepatitis y cirrosis.

Antes de iniciar el tratamiento deben medirse los valores de ALT, AST, fosfatasa alcalina, y bilirrubina total y posteriormente la ALT y AST de manera regular, según lo recomendado. Durante el tratamiento debe ajustarse la dosis de Juxtapid en caso de que la ALT o AST muestren valores $\geq 3x$ LSN. Discontinuar Juxtapid en presencia de toxicidad hepática clínicamente significativa.


HUGO A. BERREYRA
Residente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.


Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.





3308

1. ACCIÓN TERAPÉUTICA

"JUXTAPID/ Lomitapida es un inhibidor selectivo de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (PTM), una proteína de transferencia lipídica intracelular que se encuentra en el lumen del retículo endoplasmático y que es la responsable de unir y transportar las moléculas lipídicas individuales entre membranas. La PTM desempeña una función clave en el ensamblaje de las lipoproteínas que contienen apo B en enterocitos y hepatocitos. La inhibición de la PTM inhibe la síntesis de quilomicrones y reduce la secreción de lipoproteínas y la concentración en sangre de los lípidos transportados por lipoproteínas tales como el colesterol y los triglicéridos. Esto reduce los niveles de C-LDL en el plasma.

2. INDICACIONES

Hipercolesterolemia familiar homocigota

JUXTAPID está indicado como complemento de una dieta baja en grasas y de otros tratamientos hipolipemiantes, que incluyen aféresis de lipoproteínas de baja densidad, si está disponible, para reducir el colesterol – lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), colesterol total (CT), la apolipoproteína B (apo B) y el colesterol no HDL (C-no HDL) en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo).

Limitaciones de uso

- La seguridad y eficacia de JUXTAPID no han sido establecidas en pacientes; con hipercolesterolemia que no padecen la hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo);
- No se ha determinado el efecto de JUXTAPID en la morbi-mortalidad cardiovascular.

3. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinamia

"JUXTAPID/ Lomitapida es un inhibidor selectivo de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (PTM), una proteína de transferencia lipídica intracelular que se encuentra en el lumen del retículo endoplasmático y es la responsable de unir y transportar las moléculas lipídicas individuales entre membranas. La PTM desempeña una función clave en el ensamblaje de las lipoproteínas que contienen apo B en enterocitos y hepatocitos. La inhibición de la PTM inhibe la síntesis de quilomicrones y reduce la

Handwritten notes in a bracketed area: "TODO ESTO & copia los tal cual"

Handwritten signature: "J. Acosta"

Handwritten initials: "MD"

HUGO A. FERRERÍA
PRESIDENTE
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICOS, S.A.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACÉUTICOS, S.A.

3306



secreción de lipoproteínas y la concentración en sangre de los lípidos transportados por lipoproteínas tales como el colesterol y los triglicéridos. Esto reduce los niveles de C-LDL en plasma.

Farmacocinética

Absorción

Después de la administración oral de una dosis única de 60 mg de JUXTAPID, el $t_{\text{máx}}$ del lomitapida es de aproximadamente 6 horas en voluntarios sanos.

La biodisponibilidad absoluta de lomitapida es aproximadamente de 7%. La farmacocinética de la lomitapida es proporcional entre 10 y 100 mg como dosis orales únicas.

Distribución

El volumen medio de distribución de la lomitapida en estado estable es de 985 -1.292 litros. La lomitapida tiene un grado de unión a la proteína plasmática del 99,8%.


Metabolismo

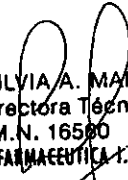
Lomitapida es extensamente metabolizada por el hígado. Las etapas metabólicas incluyen la oxidación, la N-desalquilación oxidativa, la conjugación glucurónica y la apertura del anillo de la piperidina. El citocromo P450 (CYP) 3A4 metaboliza lomitapida a sus metabolitos mayores, M1 y M3, según se detecta en el plasma. El pasaje de la N-desalquilación oxidativa rompe la molécula lomitapida en M1 y M3. M1 es la mitad que retiene el anillo de la piperidina, en tanto que M3 retiene el resto de la molécula lomitapida, *in vitro*. CYPs 1A2, 2B6, 2C8 y 2C19 pueden metabolizar lomitapida hasta cierto punto en M1. *In vitro* M1 y M3 no inhiben la actividad de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos.

Excreción

En un estudio de balance de masas, se excretó un promedio de 59,5% y de 33,4% de la dosis en la orina y las heces, respectivamente. En otro estudio de balance de masas, se excretó un promedio de 52,9% y de 35,1% de la dosis en orina y heces, respectivamente. No se pudo detectar lomitapida en las muestras de orina. El M1 es el metabolito principal de la orina. La lomitapida es el principal componente de las heces. La vida media terminal de la lomitapida es de 39,7 horas.

Poblaciones específicas


RUGO P. A. FERRERÍA
Presidente


Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16500
ORIENTAL FARMACEUTICA S.C.I.S.A.

Insuficiencia hepática

Se realizó un estudio abierto de dosis única para evaluar la farmacocinética de 60 mg de lomitapida en voluntarios sanos con función hepática normal en comparación con pacientes con insuficiencia hepática leve (categoría A de Child-Pugh) y moderada (categoría B de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática moderada, el área bajo curva (AUC) y la $C_{m\acute{a}x}$ de lomitapida fueron 164% y 361% más altos, respectivamente, en comparación con los voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia hepática leve, el área bajo curva y la $C_{m\acute{a}x}$ de lomitapida fueron 47% y 4% más altos, respectivamente, en comparación con los voluntarios sanos. No se ha estudiado la lomitapida en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntaje de 10 a 15 en la escala de Child-Pugh).

Insuficiencia renal

Se realizó un estudio abierto de dosis única para evaluar la farmacocinética de 60 mg de lomitapida en pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis en comparación con voluntarios sanos con función renal normal. Los voluntarios sanos tenían un clearance de creatinina estimado >80 ml / min según la ecuación de Cockcroft-Gault. En comparación con los voluntarios sanos, el ABC_{0-inf} y la $C_{m\acute{a}x}$ de lomitapida fueron 40% y 50% más altos, respectivamente, en pacientes con enfermedad renal terminal que recibían hemodiálisis. No se estudiaron los efectos de la exposición de lomitapida en insuficiencia renal leve, moderada y severa y enfermedad renal terminal que aún no recibían diálisis.

Interacciones farmacológicas

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

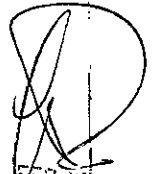
La lomitapida no induce los CYP 1A2, 3A4 o 2B6, inhibe el CYP3A4 y no inhibe los CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1. El M1 y el M3 no inducen los CYP 1A2, 3A4 o 2B6. El M1 y el M3 no inhiben los CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. La lomitapida no es un sustrato de la glicoproteína P, pero sin embargo la inhibe pero no inhibe a la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Efectos de otros fármacos sobre la lomitapida

La **Tabla 1** resume el efecto de los fármacos coadministrados en el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la lomitapida.



Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACÉUTICA S.R.L.S.A.



HUGO A. ZERMEÑO
Presidente

3306

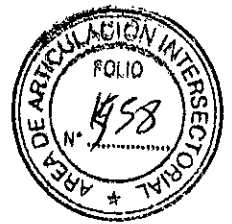


Tabla 1: Efecto de los fármacos coadministrados en la exposición sistémica a la lomitapida

FÁRMACO COADMINISTRADO	DOSIFICACIÓN DEL FÁRMACO COADMINISTRADO	DOSIFICACIÓN DE LOMITAPIDA	RELACIÓN DE LA EXPOSICIÓN A LOMITAPIDA CON / SIN FÁRMACO COADMINISTRADO SIN EFECTO = 1		
				ABC	C _{max}
Contraindicado con lomitapida					
Ketoconazol	200 mg dos veces al día por 9 días	60 mg dosis única		↑ 27	↑ 15
Es necesario un ajuste cuando se administra con lomitapida					
				ABC	C _{max}
Atorvastatina	80 mg dosis única	20 mg dosis única		↑ 2	↑ 2.1
Etinilestradiol (EE)/ Norgestimato	0.035 mg EE/ 0.25 mg norgestimato dosis única	20 mg dosis única		↑ 1.3	↑ 1.4
↑ = aumento					

Efectos de la lomitapida en otros fármacos

La **Tabla 2** resume los efectos de la lomitapida en el ABC y la C_{max} de los fármacos coadministrados.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16580
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. JOHNEIDA
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

Tabla 2: Efecto de la lomitapida en la exposición sistémica de los fármacos coadministrados

FÁRMACO COADMINISTRADO	DOSIFICACIÓN DEL FÁRMACO COADMINISTRADO	DOSIFICACIÓN DE LA LOMITAPIDA	MODIFICACIÓN DE LA EXPOSICIÓN AL FÁRMACO COADMINISTRADO CON / SIN LOMITAPIDA		
				ABC	C _{máx}
El ajuste de la dosificación es necesario en caso de administración concomitante con lomitapida.					
Simvastatina ^a	Dosis única de 40 mg	60 mg dosis única x 7 días	Simvastatina ^a	↑99%	↑102%
			Ácido de simvastatina	↑71%	↑57%
	Dosis única de 20 mg	10 mg dosis única x 7 días	Simvastatina ^a	↑62%	↑65%
			Ácido de simvastatina	↑39%	↑35%
Warfarina ^b	Dosis única de 10 mg	60 mg dosis única x 12 días	Warfarina R(+)	↑28%	↑14%
			Warfarina S(-)	↑30%	↑15%
			RIN	↑7%	↑22%
No se requieren ajustes de dosis con los siguientes fármacos:					
Atorvastatina	Dosis única de 20 mg	60 mg dosis única x 7 días	Ácido de atorvastatina	↑52%	↑63%
			Ácido de atorvastatina	↑11%	↑19%
Rosuvastatina	Dosis única de 20 mg	60 mg dosis única x 7 días	Rosuvastatina	↑32%	↑4%
	Dosis única de 20 mg	10 mg dosis única x 7 días	Rosuvastatina	↑2%	↑6%
Fenofibrato micronizado	Dosis única de 145 mg	10 mg dosis única x 7 días	Ácido fenofibrato	↓10%	↓29%
Ezetimiba	Dosis única de 10 mg	10 mg dosis única x 7 días	Ezetimiba total	↑6%	↑3%
Niacina de liberación prolongada	Dosis única de 1.000 mg	10 mg dosis única x 7 días	Ácido nicotínico	↑10%	↑11%
			Ácido nicotínico	↓21%	↓15%
Etinilestradiol	0,035 mg dosis única x 28 días	50 mg dosis única x 8 días	Etinilestradiol	↓8%	↓8%
Norgestimato	0,25 mg dosis única x 28 días	50 mg dosis única x 8 días	17-diacetil norgestimato	↑6%	↑2%

^a Limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios (o 40 mg diarios para pacientes que han tolerado previamente 80 mg diarios de simvastatina durante por lo menos un año sin pruebas de toxicidad muscular). Para otras recomendaciones de dosificación, consultar las informaciones de prescripción de simvastatina.

Farm. SILVIA A. MANUEL
 Co-Directora Técnica
 M.N. 16580
 ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FERRER
 Presidente
 LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.



^b Los pacientes que tomen warfarina deben tener controles regulares del RIN, especialmente después de cualquier modificación de la dosis del lomitapida.
RIN = relación normalizada internacional; ↑ = aumento; ↓ = reducción

4. POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN- MODO DE ADMINISTRACIÓN

Inicio y mantenimiento del tratamiento

Antes de empezar el tratamiento con JUXTAPID:

- Medir los niveles de transaminasas (ALT, AST), de fosfatasa alcalina y de bilirrubina total
- Obtener una prueba de embarazo negativa en mujeres con potencial reproductivo y
- Comenzar una dieta baja en grasas con menos del 20% de la energía proveniente de las grasas.
- El tratamiento con JUXTAPID lo debe iniciar un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos lipídicos.

La dosis inicial recomendada de JUXTAPID es de 5 mg una vez al día y debe escalar gradualmente sobre la base de niveles de seguridad y tolerabilidad aceptables. Medir los niveles de transaminasas antes de realizar un incremento de dosis. Individualizar la dosis de mantenimiento de JUXTAPID, teniendo en cuenta las características del paciente tales como la meta del tratamiento y la respuesta al tratamiento, hasta 60 mg diarios como máximo, de acuerdo con lo descrito en la **Tabla 3**. Modificar la dosis en pacientes que reciben inhibidores débiles del CYP3A4 en forma concomitante y en aquellos con insuficiencia renal o insuficiencia hepática inicial. También se deben ajustar las dosis en pacientes que desarrollen valores de transaminasas tres veces por encima del límite superior normal durante el tratamiento con JUXTAPID.

Tabla 3: Régimen recomendado para la titulación de dosis

DOSIS	DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN ANTES DE CONSIDERAR EL AUMENTO DE LA DOSIS AL SIGUIENTE NIVEL
5 mg al día	Por lo menos 2 semanas
10 mg al día	Por lo menos 4 semanas
20 mg al día	Por lo menos 4 semanas
40 mg al día	Por lo menos 4 semanas
60 mg al día	Dosis máxima recomendada

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16590
ORIENTAL FARMACEUTICA, S.C.I.S.A.

HUGO A. FERRER
Presidente
ORIENTAL FARMACEUTICA, S.C.I.S.A.

3306



Para reducir el riesgo de desarrollar deficiencia de nutrientes liposolubles debido al mecanismo de acción de JUXTAPID en el intestino delgado, los pacientes tratados con JUXTAPID deben tomar suplementos diarios que contienen 400 unidades internacionales de vitamina E y por lo menos 200 mg de ácido linoleico, 210 mg de ácido alfa-linolénico (ALA), 110 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA) y 80 mg de ácido docosahexaenoico (DHA).

Administración

JUXTAPID debe tomarse, por lo menos dos horas después de la cena ya que la administración con alimentos puede aumentar el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales. Los pacientes deben ingerir las cápsulas de JUXTAPID enteras una vez al día con un vaso de agua. No se deben abrir, triturar, disolver o masticar.

Dosificación con inhibidores del citocromo P450 3A4

JUXTAPID está contraindicado con el uso concomitante de inhibidores moderados y fuertes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

La dosis máxima recomendada de JUXTAPID cuando se usa concomitantemente con inhibidores débiles del CYP3A4 (como alprazolam, amiodarona, amlodipina, atorvastatina, bicalutamida, cilostazol, cimetidina, ciclosporina, fluoxetina, fluvoxamina, ginkgo biloba, hidratis canadensis [goldenseal], isoniacida, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ranitidina, ranozalina, ticagrelor, zileutón) es de 30 mg.

En el caso de uso de antoconceptivos orales la dosis máxima recomendada de JUXTAPID es 40 mg por día.

Si se inicia tratamiento con un inhibidor débil de CYP3A4 en un paciente que ya está tomando 10 mg de JUXTAPID por día o más, reduzca la dosis de JUXTAPID a la mitad; los pacientes que tomen 5 mg de JUXTAPID por día pueden continuar con la misma dosis. Posteriormente se puede considerar una titulación cautelosa de la dosis teniendo en cuenta la respuesta del LDL-C y la seguridad/tolerabilidad, hasta una dosis máxima recomendada de 30 mg por día, excepto cuando se administra con anticonceptivos orales, en cuyo caso la dosis máxima recomendada de lomitapida es de 40 mg por día.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA S.C.S.A.

HUGO A. FERNÁNDEZ
Presidente
REGISTRADOS OFICINA FARMACÉUTICA

Modificación de dosis en base a niveles elevados de transaminasas

La Tabla 4 resume las recomendaciones para el ajuste de dosis y el monitoreo de los pacientes que desarrollan niveles elevados de transaminasas durante el tratamiento con JUXTAPID.

Tabla 4: Ajuste de dosis y monitorización de pacientes con niveles elevados de transaminasas

ALT o AST	RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO Y MONITOREO*
≥ 3 y <5 veces el límite superior normal	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmar la elevación repitiendo la medición en el término de una semana. • En caso de confirmación, reducir la dosis y realizar más pruebas de función hepática, en el caso que no se hayan realizado (como fosfatasa alcalina, bilirrubina total y RIN); • Repetir las pruebas semanalmente y mantener las dosis en caso de indicios de función anormal del hígado (aumento de la bilirrubina o del RIN) si los niveles de transaminasa superan en 5 veces el límite superior normal o si los niveles de transaminasa no caen por debajo de 3 veces el límite superior normal en aproximadamente 4 semanas. En estos casos de anomalías persistentes o que empeoren, realizar asimismo las investigaciones necesarias para identificar la causa probable. • Si se reanuda la administración de JUXTAPID después que los niveles de transaminasas caigan por debajo de 3 veces el límite superior normal, considerar la reducción de dosis y el monitoreo más frecuente de los parámetros hepáticos relacionados
≥5 veces el límite superior normal	<ul style="list-style-type: none"> • Retener la dosis, obtener más pruebas de función hepática en el caso que no se hayan realizado (como fosfatasa alcalina, bilirrubina total y RIN) y realizar las investigaciones necesarias para identificar la causa probable; • Si se reanuda la administración de JUXTAPID después que los niveles de transaminasas caigan por debajo de 3 veces el límite superior normal, reducir la dosis y monitorear los parámetros hepáticos relacionados con más frecuencia.

*Recomendaciones basadas en un límite superior normal de aproximadamente 30 a 40 unidades internacionales por litro.

Si la elevación de los niveles de transaminasas está acompañada de síntomas clínicos de daño hepático (como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, ictericia, letargo y síntomas gripales), aumento de la bilirrubina por encima de 2 veces el límite superior normal o enfermedad hepática activa, interrumpir el tratamiento con JUXTAPID e investigar para identificar la causa probable.

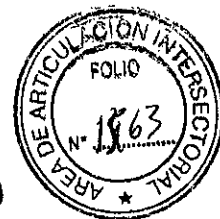
Dosificación en pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con enfermedad renal terminal que reciben diálisis, no deben exceder los 40 mg diarios. No existen datos disponibles que orienten sobre la dosificación de otros pacientes con insuficiencia renal.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16580
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FERRER
Presidente
Ejecutivo

3306



Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática basal

Los pacientes con insuficiencia hepática leve (categoría A de Child-Pugh) no deben exceder los 40 mg diarios.

Contraindicaciones

JUXTAPID está contraindicado en los siguientes casos:

- Embarazo
- Administración concomitante de JUXTAPID con inhibidores moderados o fuertes del CYP3A4, ya que éstos pueden aumentar la exposición de JUXTAPID.
- Pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (categorías B o C de Child-Pugh) y pacientes con enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas séricas Advertencias y Precauciones.

Riesgo de hepatotoxicidad

JUXTAPID puede aumentar los niveles de transaminasas y causar esteatosis hepática. Se desconoce hasta qué punto la esteatosis hepática vinculada a JUXTAPID promueve la elevación de las transaminasas. Aunque no se hayan reportado casos de insuficiencia hepática (elevación de transaminasas con aumento de bilirrubina o RIN) o falla hepática, JUXTAPID podría inducir la esteatohepatitis, que puede llevar a la cirrosis a lo largo de los años. Los estudios clínicos para determinar la seguridad y la eficacia de JUXTAPID en HFHo, no habrían podido detectar este resultado adverso, debido al bajo número de pacientes y a la escasa duración.

Elevación de las transaminasas

La elevación de las transaminasas [la alanina aminotransferasa (ALT) y / o la aspartato aminotransferasa (AST)] está relacionada con JUXTAPID. En el ensayo clínico, 10 (34%) de los 29 pacientes con HFHo tuvieron por lo menos un aumento de la ALT o AST $\geq 3x$ el límite superior normal, y 4 (14%) de los pacientes sufrieron por lo menos un aumento de la ALT o AST $\geq 5x$ el límite superior normal. No hubo elevaciones concomitantes o clínicamente significativas de la bilirrubina, RIN o fosfatasa alcalina.

Durante el ensayo clínico de 78 semanas de duración en pacientes con HFHo, ningún paciente interrumpió el tratamiento prematuramente debido a la elevación de las transaminasas. Entre los 19 pacientes que se enrolaron en el estudio de extensión en HFHo

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. GARCÍA
Presidencia
Ejecutiva

uno interrumpió el tratamiento debido al aumento de las transaminasas, que persistió pese a varias reducciones de dosis. Un paciente interrumpió el tratamiento temporalmente debido a una elevación significativa de las transaminasas (ALT 24 veces el límite superior normal y AST 13 veces el límite superior normal) que tuvo varias causas posibles, incluyendo una interacción farmacológica entre JUXTAPID y la claritromicina, un inhibidor fuerte del CYP3A4.

Antes de iniciar el tratamiento con JUXTAPID, medir los niveles de ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina total. JUXTAPID está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa o enfermedad activa del hígado, incluyendo elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas séricas. Si las pruebas basales de función hepática son anormales, se puede considerar el inicio del tratamiento con JUXTAPID una vez que se tomen las medidas adecuadas y después que se resuelvan o se hayan encontrado las explicaciones adecuadas para tales anomalías. Durante el primer año, medir los resultados de las pruebas de función hepática (ALT y AST, como mínimo) antes de cada aumento de dosis o cada mes, lo que ocurra primero. Después del primer año, realizar las pruebas cada tres meses y antes de cualquier aumento de dosis. Modificar la dosis de JUXTAPID si se observa elevación de las transaminasas y discontinuar el tratamiento con JUXTAPID en caso de aumentos persistentes o clínicamente significativos.

Si la elevación de los niveles de transaminasas se acompaña de síntomas clínicos de daño hepático (como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, ictericia, letargo y síntomas gripales), aumento de la bilirrubina por encima de 2 veces el límite superior normal o enfermedad activa del hígado, interrumpir el tratamiento con JUXTAPID e identificar la causa probable.

Esteatosis hepática

JUXTAPID aumenta la grasa hepática, con o sin aumento concomitante de las transaminasas. La esteatosis hepática es un factor de riesgo de hepatopatía progresiva, incluyendo la esteatohepatitis y la cirrosis. Se desconocen las consecuencias de la esteatosis hepática a largo plazo relacionadas con el tratamiento con JUXTAPID. Durante el ensayo clínico en pacientes con HFHo, el aumento absoluto de la mediana de grasa hepática fue del 6% después de 26 y 78 semanas de tratamiento, respecto del 1% al momento basal medido por espectroscopia de resonancia magnética (ERM). Los datos clínicos indican que la acumulación de grasa hepática es reversible tras interrumpir el tratamiento con JUXTAPID, aunque se desconoce si habrá secuelas histológicas, especialmente después de uso

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

ROSA M. GONZALEZ
Presidenta
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

prolongado; no se realizaron biopsias del hígado en el estudio clínico en pacientes con HFHo.

El alcohol puede aumentar los niveles de grasa hepática y provocar o exacerbar el daño hepático. Se recomienda que los pacientes que toman JUXTAPID no consuman más de una medida de bebida alcohólica al día.

Debe tenerse precaución cuando se usa JUXTAPID con otros medicamentos con potencial hepatotóxico conocido, como la isotretinoína, la amiodarona, el acetaminofén (>4 g/día durante ≥ 3 días/semana), metotrexato, las tetraciclinas y el tamoxifeno. Se desconoce el efecto de la administración concomitante de JUXTAPID con otros medicamentos hepatotóxicos. Sería conveniente garantizar un control más frecuente de las pruebas de función hepática.

No se realizaron estudios del uso concomitante de JUXTAPID con otros agentes reductores del LDL que también pueden aumentar la grasa hepática. Por lo tanto, no se recomienda el uso combinado de dichos agentes.

Toxicidad fetal / embrionaria

JUXTAPID puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas de acuerdo con hallazgos en estudios de teratogenicidad en ratas y hurones. Las mujeres con potencial reproductivo deben tener una prueba negativa de embarazo antes de iniciar el tratamiento con JUXTAPID y deben usar un método anticonceptivo eficiente mientras dure el tratamiento. Los anticonceptivos orales son inhibidores débiles del CYP3A4.

Absorción reducida de vitaminas liposolubles y de ácidos grasos en suero

Debido a su mecanismo de acción en el intestino delgado, JUXTAPID puede reducir la absorción de nutrientes liposolubles. En el ensayo clínico en HFHo, los pacientes recibieron en forma diaria suplementos dietarios de vitamina E, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). En este ensayo, los niveles medios de vitamina E, ALA, ácido linoleico, EPA, DHA y ácido araquidónico en el suero, disminuyeron desde el comienzo a la Semana 26, pero se mantuvieron por encima del límite inferior del valor basal de referencia. No se observaron consecuencias clínicas adversas debido a estas reducciones con el tratamiento de JUXTAPID de 78 semanas de duración. Los pacientes tratados con JUXTAPID deben tomar suplementos diarios que contengan 400 unidades internacionales de vitamina E y por lo menos 200 mg de ácido linoleico, 210 mg de ALA, 110 mg de EPA y 80 mg de DHA. Los pacientes con

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 18580
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

Presidencia
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

enfermedades crónicas del intestino o del páncreas con predisposición a la malabsorción, pueden correr un riesgo mayor de deficiencia de estos nutrientes con el uso de JUXTAPID.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el estudio clínico en HFHo, 27 (93%) de los 29 pacientes reportaron reacciones adversas gastrointestinales. El 79% de los pacientes tuvo diarrea, el 65% náuseas, el 38% dispepsia y el 34% vómitos. En por lo menos un 20% de los pacientes se reportaron otras reacciones que incluyeron dolor abdominal, malestar abdominal, distensión abdominal, constipación y flatulencia. De los 29 pacientes incluidos en el estudio clínico en HFHo, 6 (21%) reportaron reacciones adversas gastrointestinales de severa intensidad; las más comunes fueron: diarrea (4 pacientes, 14%), vómitos (3 pacientes, 10%) y dolor, distensión y / o malestar abdominal (2 pacientes, 7%). Las reacciones gastrointestinales de 4 pacientes contribuyeron a la discontinuación temprana del estudio.

El uso de JUXTAPID ha sido asociado a diarrea severa y deshidratación en el contexto posterior a la comercialización. Se debe tener precaución en pacientes vulnerables (p. ej., pacientes ancianos o pacientes que toman diuréticos) debido al consiguiente riesgo de hipovolemia e hipotensión.

La absorción de medicamentos concomitantes administrados por vía oral puede verse afectada en pacientes que sufren diarrea o vómitos.


Para reducir el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales, los pacientes deben seguir una dieta hipograsa que les proporcione menos del 20% de la energía proveniente de la grasa y la dosis de JUXTAPID debe aumentar gradualmente.

Uso concomitante de inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores del CYP3A4 aumentan la exposición de lomitapida, con un aumento de aproximadamente 27 veces en el caso de los inhibidores fuertes. El uso concomitante de inhibidores moderados o fuertes del CYP3A4 con JUXTAPID está contraindicado [En el estudio clínico de JUXTAPID, un paciente con HFHo registró un aumento significativo de las transaminasas (ALT 24 veces el límite superior normal y AST 13 veces el límite superior normal) pocos días después de haber iniciado la administración de claritromicina, un inhibidor fuerte del CYP3A4. Si no se puede evitar el tratamiento con inhibidores moderados o fuertes del CYP3A4, se debe interrumpir JUXTAPID durante el curso de este tratamiento.



Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16580
CENTRAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.



HUGO A. ZAMORA
Presidente
EJECUTIVO DE OPERACIONES Y LOGÍSTICA



3306

El jugo de pomelo debe omitirse de la dieta durante el tratamiento con JUXTAPID.

Los inhibidores débiles del CYP3A4 pueden aumentar la exposición de lomitapida en aproximadamente el doble; por lo tanto, cuando se administra JUXTAPID con inhibidores débiles del CYP3A4, la dosis de JUXTAPID debe reducirse a la mitad. Puede considerarse entonces un ajuste prudente de la dosis según la respuesta del colesterol LDL y la seguridad/tolerabilidad hasta una dosis máxima recomendada de 30 mg por día, excepto cuando se administra con anticonceptivos orales, en cuyo caso la dosis máxima recomendada de lomitapida es de 40 mg por día.

Riesgo de miopatía con el uso concomitante de simvastatina o lovastatina

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, con monoterapia de simvastatina y lovastatina, está relacionado con la dosis. Lomitapida aproximadamente duplica la exposición a la simvastatina, por lo que se recomienda la reducción de la dosis de simvastatina al 50% al inicio de la administración de JUXTAPID. Al tomar JUXTAPID, limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios (o 40 mg diarios para pacientes que han tolerado 80 mg diarios de simvastatina durante por lo menos un año sin evidencias de toxicidad muscular). Consultar las informaciones de prescripción de simvastatina para obtener otras recomendaciones de dosificación.

No se ha estudiado la interacción entre la lovastatina y la lomitapida. Sin embargo, las enzimas metabolizadoras y los transportadores responsables de la eliminación de lovastatina y simvastatina son parecidos, lo que indica que JUXTAPID puede aumentar la exposición de lovastatina. Por lo tanto, se debe considerar la reducción de la dosis de lovastatina al iniciar el tratamiento con JUXTAPID.

Riesgo de anticoagulación supra o subterapéutica con warfarina

JUXTAPID aumenta las concentraciones de warfarina en plasma.

Los aumentos de dosis de JUXTAPID pueden llevar hemorragias y las reducciones de dosis JUXTAPID puede predisponer trombosis. La dificultad en el control del RIN causó la discontinuación temprana del estudio clínico en HFHo, en uno de cinco pacientes que tomaba warfarina en forma concomitante. Los pacientes que tomen warfarina deben tener controles regulares del RIN, especialmente después de cualquier modificación de la dosis de JUXTAPID. Se debe ajustar la dosis de warfarina según esté clínicamente indicado.

Farm. SILVIA A. MANJUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16550
ORIENTAL FARMACEUTICA S.A.S.A.

HUGO A. ARMENTA
Presidente
LABORATORIO ORIENTAL FARMACEUTICA S.A.S.A.



3306

Riesgo de malabsorción en enfermedades hereditarias raras de intolerancia a la galactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa / galactosa deben evitar el uso de JUXTAPID, ya que puede provocar diarrea y malabsorción.

Interacciones farmacológicas

Inhibidores moderados y fuertes del CYP3A4


Se ha demostrado que un inhibidor fuerte del CYP3A4 aumenta la exposición de lomitapida en aproximadamente 27 veces. El uso concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A4 (como boceprevir, claritromicina, conivaptan, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir / ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, tipranavir / ritonavir, el voriconazol) con la lomitapida está contraindicado. El uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A4 (como el amprenavir, aprepitant, atazanavir, la ciprofloxacina, el crizotinib, el darunavir / ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo) no ha sido estudiado, pero el uso concomitante con lomitapida está contraindicado ya que la exposición de lomitapida probablemente aumentará considerablemente en presencia de estos inhibidores.

Los pacientes deben evitar el jugo de pomelo al tomar JUXTAPID

Inhibidores débiles de CYP3A4

Los inhibidores débiles del CYP3A4 (como alprazolam, amiodarona, amlodipina, atorvastatina, bicalutamida, cilostazol, cimetidina, ciclosporina, fluoxetina, fluvoxamina, ginkgo, hidratis canadensis [goldenseal], isoniacida, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ranitidina, ranozalina, ticagrelor, zileutón) pueden aumentar la exposición de lomitapida a aproximadamente el doble. Cuando se administra con inhibidores débiles de CYP3A4, la dosis de JUXTAPID debe reducirse a la mitad. Puede considerarse entonces un ajuste prudente de la dosis de JUXTAPID según la respuesta del colesterol LDL y la seguridad/tolerabilidad hasta una dosis máxima recomendada de 30 mg por día, excepto cuando se administra con anticonceptivos orales, en cuyo caso la dosis máxima recomendada de lomitapida es de 40 mg por día.


Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16580
ORIENTAL FARMACEUTICA S.C.S.A.


HUGO A. FERREIRA
Presidente
FARMACIAS (S) S.C.S.A.

Warfarina

La lomitapida aumenta las concentraciones en plasma de la warfarina R (+) y la warfarina S (-) en aproximadamente un 30% y el RIN en un 22%. Los pacientes que tomen warfarina deben tener controles regulares del RIN, especialmente después de cualquier modificación de la dosis de lomitapida. Se debe ajustar la dosis de warfarina según esté clínicamente indicado.

Simvastatina y lovastatina

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, con monoterapia de simvastatina y lovastatina, está relacionado con la dosis. Lomitapida aproximadamente aumenta la exposición de simvastatina casi al doble, por lo que se recomienda reducción de la dosis de simvastatina al 50% al iniciar la administración de JUXTAPID [. Al tomar JUXTAPID, limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios (o 40 mg diarios para pacientes que han tolerado 80 mg diarios de simvastatina durante por lo menos un año sin evidencias de toxicidad muscular). Consultar las informaciones de prescripción de simvastatina para otras recomendaciones de dosificación de simvastatina.

No se ha estudiado la interacción entre lovastatina y lomitapida. Sin embargo, las enzimas metabolizadoras y los transportadores responsables de la eliminación de lovastatina y simvastatina son parecidos, lo que indica que JUXTAPID puede aumentar la exposición de lovastatina. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la reducción de la dosis de lovastatina al empezar la terapia con JUXTAPID.

Sustratos de glicoproteína P

La lomitapida inhibe la glicoproteína P (P-gp) que extrusa las drogas de las células. La coadministración de lomitapida con sustratos de la glicoproteína P (como aliskiren, ambrisentan, colchicina, dabigatran etexilato, digoxina, everolimus, fexofenadina, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sirolimus, sitagliptina, talinolol, tolvaptán, topotecán) puede aumentar la absorción de los sustratos de la glicoproteína P. Debe considerarse la reducción de la dosis del sustrato de la glicoproteína P durante la administración concomitante con lomitapida.

Secuestrantes de ácidos biliares

No se han realizado estudios de la interacción de JUXTAPID con secuestrantes de ácidos biliares. Entre la administración de JUXTAPID y la de secuestrantes de ácidos biliares debe

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. PEDREIRA
Prescripción
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

existir un intervalo de por lo menos 4 horas, ya que los secuestrantes de ácidos biliares pueden interferir en la absorción de medicamentos por vía oral.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Categoría de embarazo X JUXTAPID está contraindicado durante el embarazo porque JUXTAPID puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea el resultado de los mismos, en las mujeres expuestas a JUXTAPID durante el embarazo.

Resumen de riesgos

JUXTAPID está contraindicado durante el embarazo porque JUXTAPID puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La exposición a lomitapida en ratas y hurones durante la organogénesis, resultó ser teratogénica a dosis consideradas inferiores a la exposición terapéutica humana de 60 mg (ABC = 67 ng*h/ml).

No hubo evidencia de teratogenicidad en conejos expuestos a una dosis 3 veces mayor a la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 60 mg sobre la base del área de superficie corporal. Se observó mortalidad embrionaria / fetal en conejos expuestos a dosis 6 veces la DHMR. Si este fármaco se administra durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento con este medicamento, la paciente debe ser advertida del posible riesgo para el feto.

Datos de pruebas con animales

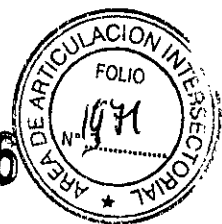
La administración de dosis de 0.04, 0.4 o 4 mg / kg/ día de lomitapida por alimentación oral forzada a ratas preñadas desde el sexto día de gestación hasta la organogénesis, se relacionó con malformaciones fetales con ≥ 2 veces la exposición a DHMR (60 mg) cuando se comparan las ABC en plasma. Entre las malformaciones fetales se observó: hernia umbilical, gastrosquisis, ano imperforado, alteraciones de la forma y tamaño del corazón, mala rotación de los miembros, malformaciones esqueléticas de la cola y osificación retardada de los huesos craneales, vertebrales y pélvicos.

La administración de dosis de 1.6, 4, 10 ó 25 mg / kg/ día de lomitapida por alimentación oral forzada a hurones preñadas desde el duodécimo día de gestación hasta la

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16540
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FERNANDEZ
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

3306



organogénesis, se relacionó con toxicidad materna y malformaciones fetales en un rango de exposiciones menores a la DHMR y hasta 5 veces la DHMR. Entre las malformaciones fetales se observó: hernia umbilical, miembros cortos o con rotación medial, dedos ausentes o fusionados en las patas, paladar hendido, párpados entre abiertos (malformación por la que no llegan a cerrar totalmente el ojo), orejas de implantación baja y cola enroscada.

La administración de dosis de 0.1, 1 ó 10 mg / kg/ día de lomitapida por alimentación oral forzada a conejas preñadas desde el sexto día de gestación hasta la organogénesis, no estuvo relacionada con los efectos adversos en exposiciones sistémicas hasta 3 veces la DHMR de 60 mg sobre la base de la comparación del área de superficie corporal. El tratamiento con dosis de ≥ 20 mg / kg/ día, ≥ 6 veces la DHMR, resultó en letalidad embrionaria / fetal.

La administración de dosis de 0.1, 0.3 ó 1 mg / kg/ día de lomitapida por alimentación oral forzada a ratas embarazadas desde el séptimo día de gestación hasta el final del amamantamiento en el día 20, se asoció a malformaciones en las exposiciones sistémicas equivalentes a la exposición humana a la DHMR de 60 mg basados en el ABC. La mortalidad de las crías se produjo a dosis 4 veces la DHMR.

Lactancia

Se desconoce si lomitapida se excreta en la leche humana, se debe evitar el uso de JUXTAPID durante la lactancia. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y a causa del potencial de tumorigenicidad demostrado de lomitapida en un estudio con ratones de 2 años de duración, se debe tomar una decisión respecto de la interrupción de la lactancia o de la administración del fármaco, considerando la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de JUXTAPID no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si presentan una reacción diferente de la observada en los participantes más jóvenes. En otras experiencias clínicas reportadas no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes mayores y los más jóvenes. En general, las dosis deben seleccionarse de manera cuidadosa en pacientes mayores, debido a

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA S.C.S.A.

HUGO A. FERNÁNDEZ
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA S.C.S.A.

una frecuencia mayor de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes y otras terapias farmacológicas.

Mujeres con potencial reproductivo

JUXTAPID puede causar daño fetal. Las mujeres que se embarazan durante el tratamiento con JUXTAPID deben interrumpir inmediatamente la administración de JUXTAPID y notificar a su médico.

Prueba de embarazo

Las mujeres con potencial reproductivo deben presentar una prueba de embarazo negativa antes de empezar el tratamiento con JUXTAPID.

Contracepción

Las mujeres con potencial reproductivo deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con JUXTAPID. Los anticonceptivos orales son inhibidores débiles del CYP3A4. Debido a que la absorción hormonal de los anticonceptivos orales puede ser incompleta si se producen vómitos o diarrea durante el tratamiento con JUXTAPID, se requiere el uso de métodos anticonceptivos adicionales.


Insuficiencia renal

Los pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis no deben exceder los 40 mg diarios, ya que la exposición de lomitapida en estos pacientes aumentó aproximadamente el 50% en comparación con voluntarios sanos. No se han estudiado los efectos de la exposición a lomitapida, en insuficiencia renal leve, moderada y severa, incluyendo pacientes con enfermedad renal terminal que aún no recibían diálisis. Sin embargo, es posible que los pacientes con insuficiencia renal que aún no reciban diálisis experimenten aumentos en la exposición al lomitapida por encima del 50%.

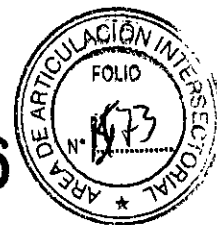
Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve (categoría A de Child-Pugh) no deben exceder los 40 mg diarios, ya que la exposición de estos pacientes al lomitapida aumentó aproximadamente el 50% en comparación con voluntarios sanos. JUXTAPID está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (categoría B de Child-Pugh) o severa (categoría C de Child-Pugh), ya que la exposición a lomitapida de pacientes


Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA L.C.S.A.


HUGO A. FERNANDEZ
Presidente

3306



con insuficiencia hepática moderada aumento un 164% en comparación con voluntarios sanos.

5. REACCIONES ADVERSAS

Se han observado y discutido de manera detallada las siguientes reacciones adversas significativas en otras secciones de la etiqueta:

- Riesgo de hepatotoxicidad;
- Absorción reducida de vitaminas liposolubles y ácidos grasos en suero;
- Reacciones gastrointestinales adversas.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variadas, no se puede establecer una comparación directa de los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos.

Se realizó un estudio abierto de rama única de 78 semanas de duración en 29 pacientes con HFHo, de los cuales 23 cumplieron por lo menos un año de tratamiento. La dosis inicial de JUXTAPID fue de 5 mg diarios, con una titulación de hasta 60 mg diarios durante un periodo de 18 semanas basándose en la seguridad y la tolerabilidad. En este estudio, la edad media fue de 30,7 años (franja etaria: 18 a 55 años), 16 (55%) pacientes eran varones, 25 (86%) pacientes eran blancos, 2 (7%) eran asiáticos, 1 (3%) era de raza negra y 1 (3%) era mestizo.

De los 29 pacientes con HFHo que participaron en el estudio clínico, cinco (17%) discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa. Entre las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento se observó: diarrea (2 pacientes, 7%) y dolor abdominal, náuseas, gastroenteritis, pérdida de peso, dolor de cabeza y dificultad en el control del RIN bajo warfarina (1 paciente por cada evento, 3%).

Las reacciones adversas más comunes fueron gastrointestinales, reportadas por 27 (93%) de los 29 pacientes. Entre las reacciones adversas reportadas por ≥ 8 (28%) pacientes en el estudio clínico en HFHo, se observó diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia y dolor abdominal. Otras reacciones adversas comunes, reportadas por 5 a 7 (17% -24%) pacientes incluyeron pérdida de peso, malestar abdominal, distensión abdominal, constipación, flatulencia, aumento de los niveles de ALT, dolor de pecho, gripe, nasofaringitis y fatiga.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16580
ORIENTAL FARMACEUTICA S.C.I.S.A.

HUGO A. MANUEL
Preparador
Licenciado en Farmacia

3306



En la **Tabla 5** se presentan las reacciones adversas observadas en por lo menos el 10% de los pacientes durante el estudio clínico en HFHo

Tabla 5: Reacciones adversas observadas en $\geq 10\%$ de los pacientes en el estudio clínico en HFHo

REACCIÓN ADVERSA	N (%)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Diarrea	23 (79)
Náuseas	19 (65)
Dispepsia	11 (38)
Vómitos	10 (34)
Dolor abdominal	10 (34)
Malestar abdominal	6 (21)
Distensión abdominal	6 (21)
Constipación	6 (21)
Flatulencia	6 (21)
Reflujo gastroesofágico	3 (10)
Urgencia defecatoria	3 (10)
Tenesmo rectal	3 (10)
<i>Infecciones</i>	
Gripe	6 (21)
Nasofaringitis	5 (17)
Gastroenteritis	4 (14)
<i>Investigaciones</i>	
Pérdida de peso	7 (24)
Aumento de la ALT	5 (17)
<i>Trastornos generales</i>	
Dolor de pecho	7 (24)
Fatiga	5 (17)
Fiebre	3 (10)
<i>Trastornos musculo esqueléticos</i>	
Dolor de espalda	4 (14)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Dolor de cabeza	3 (10)
Mareos	3 (10)

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
CENTRAL FARMACEUTICA S.L.S.A.

HUGO A. FERREYRA
Presidente
LABORATORIOS CENTRAL FARMACEUTICA S.L.S.A.

<i>Trastornos respiratorios</i>	
Dolor faringolaríngeo	4 (14)
Congestión nasal	3 (10)
<i>Trastornos cardiacos</i>	
Angina de pecho	3 (10)
Palpitaciones	3 (10)

De los 29 pacientes, 8 (28%) reportaron reacciones adversas severas, siendo las más comunes: diarrea (4 pacientes, 14%), vómitos (3 pacientes, 10%), aumento de la ALT o hepatotoxicidad (3 pacientes, 10%) y dolor, distensión y / o malestar abdominal (2 pacientes, 7%).

Elevación de las transaminasas

Durante el estudio clínico en HFHo, 10 (34%) de los 29 pacientes tuvieron como mínimo una elevación de la ALT y/o AST ≥ 3 veces el límite superior normal (véase la **Tabla 6**). No se observaron elevaciones clínicamente significativas de la bilirrubina total o la fosfatasa alcalina. En general, los niveles de las transaminasas disminuyeron en el término de una a cuatro semanas después de la reducción de la dosis o de la interrupción de JUXTAPID.

Tabla 6: Incidencia del aumento en el nivel de las transaminasas en pacientes durante el estudio clínico en HFHo

	N (%)
Total de pacientes	29
Nivel máximo de ALT	
≥ 3 a < 5 veces el límite superior normal	6 (21%)
≥ 5 a < 10 veces el límite superior normal	3 (10%)
≥ 10 a < 20 veces el límite superior normal	1 (3%)
≥ 20 veces el límite superior normal	0
Nivel máximo de AST	
≥ 3 a < 5 veces el límite superior normal	5 (17%)
≥ 5 a < 10 veces el límite superior normal	1 (3%)
≥ 10 a < 20 veces el límite superior normal	0
≥ 20 veces el límite superior de normalidad	0

El límite superior normal (LSN) vario de 33 a 41 unidades internacionales/L para la ALT y de 36 a 43 unidades internacionales/L para la AST.

Entre los 19 pacientes que se enrolaron en el estudio de extensión en HFHo, uno discontinuó el tratamiento debido al aumento de las transaminasas, que persistió pese a

Farm. SILVIA A. MANUEL

 Co-Directora Técnica

 M.N. 16580

 CENTRAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FORNERIA

 Presidente

varias reducciones de dosis, y uno discontinuó el tratamiento temporalmente debido a un aumento significativo de las transaminasas (24 veces el LSN para la ALT y 13 veces el LSN para la AST)) que tuvo varias causas posibles, incluyendo una interacción farmacológica entre JUXTAPID y la claritromicina, un inhibidor fuerte del CYP3A4.

Esteatosis hepática

Se midió prospectivamente la grasa hepática por espectroscopia de resonancia magnética (ERM) en todos los pacientes elegibles durante el estudio clínico en HFHo. Después de 26 semanas, el aumento absoluto en la mediana de la grasa hepática fue de 6% respecto del valor basal y el aumento absoluto en la mediana fue del 8% (rango: 0% a 30%). Después de 78 semanas, el aumento absoluto en la mediana de la grasa hepática respecto del valor basal fue de 6% y el aumento absoluto en la mediana fue del 7% (rango: 0% a 18%). En por lo menos una ocasión durante el estudio, 18 (78%) de los 23 pacientes con datos evaluables, mostraron un aumento de la grasa hepática >5% y 3 (13%) presentaron un aumento >20%. Los datos disponibles de pacientes que tuvieron mediciones a repetición después de interrumpir el tratamiento con JUXTAPID, muestran que la acumulación de grasa hepática es reversible, pero se desconoce si quedan secuelas histológicas.

6. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad en ratones de 2 años de duración, se administraron en la dieta dosis de 0.3, 1.5, 7.5, 15 ó 45 mg / kg al día, mediante la alimentación. Se registraron aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de adenomas en el hígado y carcinomas en machos que tomaron dosis ≥ 1.5 mg / kg/ día (≥ 2 veces la DHMR de 60 mg basándose en el ABC) y en hembras que recibieron ≥ 7.5 mg / kg/ día (≥ 10 veces la exposición humana a 60 mg basándose en el ABC). La incidencia de carcinomas en el intestino delgado de machos y la combinación de adenomas y carcinomas en hembras, aumentaron significativamente a dosis ≥ 15 mg / kg/ (≥ 23 veces la exposición humana a 60 mg basándose en el ABC).

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas, se administraron durante 99 semanas dosis de 0.25, 1.7 ó 7.5 mg / kg/ día de lomitapida por alimentación forzada a machos, y dosis de 0.03, 0.35 ó 2.0 mg / kg/ día a hembras. Aunque el diseño del estudio no haya sido óptimo, no se registraron aumentos estadísticamente significativos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores en exposiciones de hasta 6 veces (machos) y 8 veces (hembras) superiores a la exposición humana a la DHMR basándose en el

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.
Presidente

ABC. Lomitapida no exhibió potencial genotóxico en una serie de estudios, incluyendo el ensayo de mutación inversa de bacterias (Ames) in vitro, un ensayo de citogenética in vitro que usa linfocitos humanos primarios y un estudio oral de micronúcleos en ratas. Lomitapida no afectó la fertilidad de las ratas a dosis de hasta 5 mg / kg / día en exposiciones sistémicas consideradas 4 (hembras) y 5 (machos) veces más altas que las de humanos a 60 mg basándose en el ABC.

7. ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la seguridad y la eficacia de JUXTAPID como adyuvante de una alimentación con bajo contenido graso y otros tratamientos hipolipemiantes, incluso aféresis de LDL (si estaba disponible), en un estudio multinacional abierto de rama única de 78 semanas de duración con 29 pacientes adultos con HFHo. El diagnóstico de HFHo se definió por la presencia de por lo menos uno de los siguientes criterios clínicos: (1) mutación o mutaciones funcionales documentadas en ambos alelos receptores de LDL o alelos con efecto conocido sobre la funcionalidad de los receptores de LDL; o (2) actividad de los receptores de LDL <20% del normal en los fibroblastos de la piel; o (3) CT no tratado >500 mg/dl y TG <300 mg/dl y ambos padres con CT no tratado y documentado > 250 mg / dl.

Entre los 29 pacientes enrolados, la edad media fue de 30,7 años (franja etaria: de 18 a 55 años), 16 (55%) eran hombres y la mayoría (86%) eran caucásicos. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 25,8 kg / m², incluyendo cuatro pacientes que reunían criterios de IMC para obesidad; un paciente tenía diabetes tipo 2. Los tratamientos hipolipemiantes concomitantes incluyeron uno o más de los siguientes: estatinas (93%), ezetimiba (76%), ácido nicotínico (10%), secuestrantes de ácidos biliares (3%) y fibrato (3%); 18 (62%) recibían aféresis.

Tras un periodo de seis semanas de run-in [pre inclusión] para la estabilización de los tratamientos hipolipemiantes, incluyendo un programa de aféresis de LDL si correspondía, se empezó el tratamiento con JUXTAPID con 5 mg diarios, con una titulación de dosis diarias de 10, 20, 40 y 60 mg en las semanas 2, 6, 10 y 14, respectivamente, basándose en la tolerabilidad y niveles aceptables de transaminasas. Se instruyó a los pacientes que debían mantener una alimentación con bajo contenido graso (<20% de calorías provenientes de grasas) y tomar suplementos dietarios que les suministraban aproximadamente 400 unidades internacionales de vitamina E, 210 mg de ácido alfa-linolénico (ALA), 200 mg de ácido linoleico, 110 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA) y 80 mg de ácido docosahexaenoico (DHA) al día. Después de la evaluación de la eficacia en la Semana 26, los pacientes continuaron tomando JUXTAPID por otras 52 semanas para

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
CENTRAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

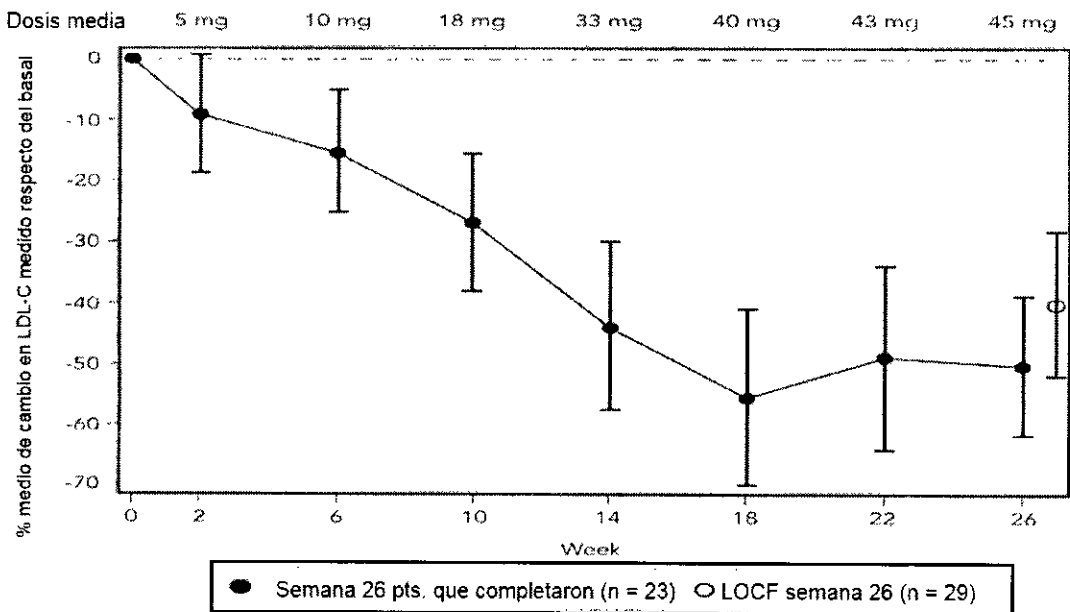
HUGO A. FERNÁNDEZ
Presidente
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

evaluar la seguridad a largo plazo. Durante esta fase de seguridad, no se aumentó la dosis de JUXTAPID por encima de la dosis máxima tolerada en cada paciente, establecida durante la fase de eficacia, pero se permitieron modificaciones en los tratamientos hipolipemiantes concomitantes.

Veintitrés (79%) pacientes alcanzaron el punto final de eficacia en la Semana 26, y todos completaron las 78 semanas de tratamiento. Las reacciones adversas registradas causaron la discontinuación prematura en cinco pacientes. Durante el periodo de eficacia las dosis máximas toleradas fueron 5mg (10%), 10 mg (7%), 20 mg (21%), 40 mg (24%) y 60 mg (34%).

El objetivo primario de eficacia fue el porcentaje de cambio en LDL-C entre el valor basal y la semana 26. En la Semana 26, el porcentaje medio y la mediana de cambio en los valores de LDL-C respecto del valor basal, fueron -40% (prueba pareada t $p < 0,001$) y un -50%, respectivamente, basándose en la población con intención de tratar aplicando la metodología de extrapolación de la última observación (LOCF) para los pacientes que discontinuaron el tratamiento prematuramente. La Figura 1 muestra el cambio porcentual medio de LDL-C desde el momento basal a la Semana 26 se exhibe, para los 23 pacientes que completaron el periodo de eficacia.

Figura 1: Cambio porcentual medio en LDL-C desde el momento basal (participantes que completaron hasta la Semana 26)



Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 15560
SOCIEDAD FARMACÉUTICA I.C.I.S.A

HUGO A. ZARVEYRA
Presidente
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS I.C.I.S.A

Las barras de errores representan intervalos de confianza de 95% de la media.

La **Tabla 7** muestra los cambios en lípidos y lipoproteínas a través del punto final de eficacia en la Semana 26.

Tabla 7: Valores absolutos y cambios porcentuales de lípidos y lipoproteínas desde el momento basal

PARÁMETRO	BASAL	SEMANA 26 / EXTRAPOLACIÓN DE LA ÚLTIMA OBSERVACIÓN (N=29)	
	Media (DE)	Media (DE)	% Medio de Cambio
LDL-C, directo (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40 *
TC (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36 *
Apo B (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39 *
C-no-HDL (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40
VLDL-C (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29
TG (mg/dl) ^a	92 [72, 128]	57 [36, 78]	-45 *
HDL-C (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7

^a Valores de la mediana con rango intercuartilo y porcentaje medio de cambio para TG.

* Estadísticamente significativo comparado con valores basales, basándose en el método predefinido de *gatekeeping* para el control del error Tipo I entre los puntos finales primarios y secundarios.

Después de la Semana 26, durante la fase de seguridad del estudio, se permitieron ajustes a los tratamientos hipolipemiantes concomitantes. Respecto de la población general del estudio, se mantuvieron las reducciones promedio de LDL-C, TC, apolipoproteína B y no HDL-C durante el tratamiento crónico.

8. SOBREDOSIS

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis de JUXTAPID. En un eventual caso de sobredosis, el paciente debe ser tratado en forma sintomática y se adoptarán las medidas de apoyo necesarias. Se deben monitorear las pruebas de función hepática relacionadas. Es improbable que la hemodiálisis sea beneficiosa, dado que lomitapida tiene un elevado grado de unión a proteínas.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16580
CENTRAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FERREYRA
Presidente
LABORATORIOS CENTRAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.



3306

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez
Tel.: (011) 4962 6666 / 2247
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas
Tel.: (011) 4654 6648
Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA)
Tel.: (011) 49618447

9. PRESENTACIONES

Frascos conteniendo 28 cápsulas de 5 mg.
Frascos conteniendo 28 cápsulas de 10 mg.
Frascos conteniendo 28 cápsulas de 20 mg.

10. CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C; desviaciones permitidas: entre 15°C y 30°C. La exposición breve a temperaturas de hasta 40 °C puede ser tolerada, Sin embargo, dicha exposición debe ser minimizada. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la humedad.

Mantener JUXTAPID y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

JUXTAPID es una marca registrada de Aegerion Pharmaceuticals, Inc.

Especialidad medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud, Número de Certificado:

Nombre de Director Técnico: Carlos López, MN 11.425

Fabricado por: Catalent CTS INC Kansas City, MO 64137 para Aegerion Pharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA 02142,12/12, ©Aegerion Inc.

Importado y Distribuido por: Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A., García de Cossio 6160/62/64

Fecha de la última revisión:

Para notificar una sospecha de evento adverso asociado al uso del producto, los profesionales de la salud podrán hacerlo a través de los siguientes medios:

Contactando a Aegerion Pharmaceuticals telefonicamente al: 01800-222-1538

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FLORENTIN
Presidente
REGISTRADOS POR EL MINISTERIO DE SALUD



3306

Y

Contactando a ANMAT

- A través del formulario en la página:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
- A través de un correo electrónico a la siguiente dirección:
snfvg@anmat.gov.ar or to responde@anmat.gov.ar
- A través de un llamado telefónico a 0800-333-1234
- A través de un llamado telefónico a 0800-333-1234 ESTE MEDICAMENTO ESTA BAJO UN PLAN DE MONITOREO DE EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD. EL MÉDICO HARÁ EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.
- EL RESULTADO DEL PLAN SE PRESENTARÁ EN LA REINSCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO.


11. INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE


Los pacientes deben ser informados de que se ha establecido un registro de pacientes que toman JUXTAPID a fin de monitorear y evaluar los efectos de JUXTAPID a largo plazo. Los pacientes deben ser informados que deben firmar el consentimiento a fin de participar de dicho registro.

Aconsejar a los pacientes respecto de los siguientes:

Riesgo de hepatotoxicidad

- JUXTAPID puede provocar elevación de las transaminasas y esteatosis hepática. Discutir con el paciente la importancia de evaluar las pruebas de función hepática antes de tomar JUXTAPID, antes de cada aumento de dosis y después en forma periódica.
- Los pacientes deben ser notificados del potencial de aumento de riesgo de lesiones en el hígado si se consume alcohol mientras toman JUXTAPID. Se recomienda que los pacientes que toman JUXTAPID no consuman más de un trago de bebida alcohólica al día.
- Comúnmente JUXTAPID está asociado a náuseas, vómitos y dolor abdominal. Aconsejar a los pacientes que comuniquen inmediatamente dichos síntomas si empeoran, persisten o cambian de naturaleza, ya que pueden reflejar presencia de lesión en el hígado.


Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
CENTRAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.


HUGO A. FENEYRA
Presidente
CENTRAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

Los pacientes también deben comunicar cualquier otro síntoma de posibles lesiones en el hígado, incluyendo fiebre, ictericia, letargo o síntomas gripales.

Mujeres con potencial reproductivo

- JUXTAPID está contraindicado durante el embarazo.
- aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que deben tener una prueba de embarazo negativa antes de empezar el tratamiento con JUXTAPID y que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con JUXTAPID. Si se administran anticonceptivos orales durante el tratamiento con JUXTAPID, es posible que sea necesario un ajuste de dosis de JUXTAPID. La absorción hormonal de los anticonceptivos orales puede ser incompleta si se producen vómitos o diarrea durante el tratamiento con JUXTAPID, lo que amerita el uso de otros métodos anticonceptivos adicionales.
- Madres lactantes: se debe decidir si se interrumpe el amamantamiento o el tratamiento con JUXTAPID.
- Discutir con el paciente la importancia de tomar suplementos diarios que contengan 400 unidades internacionales de vitamina E y por lo menos 200 mg de ácido linoleico, 210 mg de ácido alfa-linolénico (ALA), 110 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA) y 80 mg de ácido docosahexaenoico (DHA).

Reacciones adversas gastrointestinales

- Informar al paciente que las reacciones adversas gastrointestinales son comunes durante el tratamiento con JUXTAPID. Estas incluyen, aunque no están limitadas a: diarrea, náuseas / vómitos, dolor / malestar abdominal, flatulencia y constipación. La adherencia estricta a una dieta con bajo contenido graso (<20% del total de calorías proveniente de la grasa) puede disminuir estas reacciones.
- Informar al paciente que deberá suspender el uso de JUXTAPID y consultar a su médico en caso de diarrea o si experimentan síntomas tales como mareos, disminución de la orina o cansancio.
- Informar al paciente que tomar JUXTAPID con alimentos puede afectar adversamente la tolerabilidad gastrointestinal y que, por lo tanto, debe tomar JUXTAPID por lo menos 2 horas después de la cena, ingiriendo la cápsula entera;
- La absorción de medicamentos administrados por vía oral puede ser afectada en pacientes que tienen diarrea o vómitos. Por ejemplo, la absorción hormonal de los

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 19660
CENTRAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FERRER
Presidente
CENTRO DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS I.C.I.S.A.

anticonceptivos orales puede ser incompleta, lo que amerita el uso de métodos anticonceptivos adicionales. Los pacientes que presenten estos síntomas deben consultar a su médico.


Interacciones farmacológicas

- Informar al paciente que debe eliminar el jugo de pomelo de su dieta mientras tome JUXTAPID;
- Como se han descrito múltiples interacciones farmacológicas con JUXTAPID, aconsejar al paciente que consulte a su médico sobre todos los medicamentos, suplementos nutricionales y vitaminas que toman o podrían tomar durante el tratamiento con JUXTAPID.

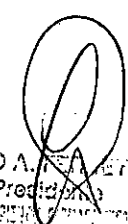
Dosis olvidadas

- Si omite una dosis de JUXTAPID, tomar la dosis normal en el horario de siempre el día siguiente. Si se interrumpe la dosis durante más de una semana, informar al paciente que consulte a su médico antes de reanudar el tratamiento.
 - En pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de LAPP lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa se recomienda evitar el uso de juxtapid ya que puede ocasionar diarrea y mala absorción.

JUXTAPID es una marca comercial registrada de Aegerion Pharmaceuticals, Inc.



Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
CENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.



HUGO A. MÉNDEZ
Profesional
LABORATORIOS CENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

JUXTAPID®

LOMITAPIDA 5 mg, 10 mg y 20 mg Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Juxtapid y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Juxtapid
3. Cómo tomar Juxtapid
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Juxtapid
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Juxtapid y para qué se utiliza

Juxtapid contiene el principio activo denominado lomitapida. La lomitapida es un «agente modificador de los lípidos» que actúa bloqueando la acción de la «proteína de transferencia de triglicéridos microsomal». Esta proteína está situada dentro de las células del hígado y del intestino, en donde participa uniendo sustancias grasas en partículas de mayor tamaño que después pasan a la circulación. Al bloquear esta proteína, el medicamento reduce el nivel de grasas y de colesterol (lípidos) en la sangre.

Juxtapid se usa para tratar a pacientes adultos con un nivel muy alto de colesterol a causa de una enfermedad que transmiten sus familias (hipercolesterolemia familiar homocigótica o HoFH). La transmiten habitualmente tanto el padre como la madre, que a su vez tienen el colesterol alto que han heredado de sus padres. El nivel de colesterol «malo» del paciente es muy elevado desde una edad muy temprana. El colesterol «malo» puede producir ataques cardíacos, ictus u otros eventos a una edad temprana. Juxtapid se usa junto a una dieta baja en grasas y otros tratamientos hipolipemiantes para disminuir los niveles de colesterol.

Juxtapid puede disminuir los niveles en sangre de:

- colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (colesterol «malo»)
- colesterol total
- apolipoproteína B, una proteína que transporta el «colesterol malo» a la sangre

Versión Noviembre 2016

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FERREYRA
Presidente
DIRECTORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.



- triglicéridos (grasa transportada a la sangre)

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Juxtapid

No tome Juxtapid:

- si es alérgico a la lomitapida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene problemas hepáticos o resultados anormales inexplicables en las pruebas de la función hepática
- si tiene problemas intestinales o no puede absorber los alimentos de su intestino
- si toma más de 10 mg de simvastatina al día (otro medicamento usado para reducir el colesterol)
- si toma alguno de estos medicamentos que afectan al modo en que se degrada la lomitapida en el organismo:
 - itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol (para infecciones fúngicas)
 - telitromicina, claritromicina, eritromicina (para infecciones bacterianas)
 - indinavir, nelfinavir, saquinavir (para infección por VIH)
 - diltiazem, verapamil (para la hipertensión o angina de pecho) y dronedarona (para regular el ritmo cardíaco)
- si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada (ver sección: «Embarazo y lactancia»).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Juxtapid si:

- ha tenido problemas hepáticos, incluidos los padecidos durante la toma de otros medicamentos. Estas cápsulas pueden causar efectos secundarios que también pueden ser síntomas de problemas hepáticos. Estos efectos secundarios se enumeran en la sección 4 y **debe informar a su médico inmediatamente** si ha padecido algunos de estos signos o síntomas, ya que pueden estar causados por el daño hepático. Su médico le hará una prueba de sangre para examinar su hígado antes de comenzar a tomar estas cápsulas, si se aumenta su dosis y regularmente durante el tratamiento. Estas pruebas de sangre ayudarán al médico a ajustar su dosis. Si sus pruebas revelan algún problema hepático, su médico puede decidir reducir su dosis o detener el tratamiento.

En algunos casos puede experimentar pérdida de líquidos/deshidratación, por ejemplo en caso de vómitos, náuseas y diarrea. Es importante evitar la deshidratación bebiendo suficientes líquidos (ver sección 4, Posibles efectos adversos).

Niños y adolescentes

No se han realizado ensayos en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Por ello, no se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes.

Toma de Juxtapid con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Otros medicamentos pueden afectar a la forma en que actúa Juxtapid. No tome ninguno de los siguientes medicamentos con Juxtapid:

9

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FERREYRA
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

Versión Noviembre 2016



- algunos medicamentos para infecciones bacterianas, fúngicas o por VIH (ver sección: «No tome Juxtapid»)
- algunos medicamentos para la hipertensión, angina o para regular el ritmo cardiaco (ver sección: «No tome Juxtapid»)

También debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que sería necesario cambiar su dosis de Juxtapid:

- medicamentos que reducen el colesterol (p. ej., atorvastatina)
- anticonceptivos orales combinados (p. ej., etinilestradiol, norgestimato)
- glucocorticoides (p. ej., beclometasona, prednisolona) que son medicamentos corticosteroides usados para tratar la inflamación en enfermedades como asma grave o artritis
- medicamentos para tratar el cáncer (p. ej., bicalutamida, lapatinib, metotrexato, nilotinib, pazopanib, tamoxifeno)
- medicamentos para reducir la actividad del sistema inmunitario (p. ej., ciclosporina, tacrolimus)
- medicamentos para tratar las infecciones bacterianas o fúngicas (p. ej., Claritromicina itraconazol ketoconazol)
- medicamentos para tratar y prevenir los coágulos de sangre (p. ej., cilostazol, ticagrelor)
- medicamentos para tratar la angina de pecho, un dolor torácico causado por el corazón (p. ej., ranolacina)
- medicamentos para reducir la presión arterial (p. ej., amlodipina, lacidipina)
- medicamentos para regular el ritmo cardiaco (p. ej., amiodarona)
- medicamentos para tratar la epilepsia (p. ej., fenobarbital, carbamacepina, fenitoína)
- medicamentos para tratar la diabetes (p. ej., pioglitazona, linagliptina)
- medicamentos para tratar la tuberculosis (p. ej., isoniacida, rifampicina)
- antibióticos tetracíclicos para tratar infecciones como las de las vías urinarias
- medicamentos para tratar los trastornos de ansiedad y depresión (p. ej., alprazolam, fluoxetina, fluvoxamina)
- antiácidos (p. Ej., ranitidina, cimetidina)
- aminoglutetimida – un medicamento usado para tratar el síndrome de Cushing
- medicamentos para tratar el acné extenso (p. ej., isotretinoína)
- paracetamol – para tratar el dolor
- medicamentos para tratar los niveles bajos de sodio en sangre (p. ej., tolvaptán)
- algunos fitofármacos:
 - Hierba de San Juan (para la depresión)
 - Ginkgo (para mejorar la memoria)
 - Sello de oro (para la inflamación y la infección)

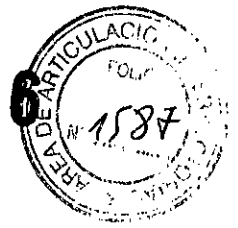
Juxtapid puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- anticonceptivos orales (ver sección 2: «Embarazo y lactancia»).
- otros medicamentos usados para bajar el colesterol como:
 - estatinas como la simvastatina. El riesgo de daño hepático aumenta si se usa este medicamento al mismo tiempo que las estatinas. Pueden producirse dolores musculares (mialgia) o debilidad (miopatía). **Póngase inmediatamente en contacto con su médico si experimenta cualquier dolor muscular, dolor a la palpación o debilidad inexplicable.** No debe tomar más de 10 mg de simvastatina si toma Juxtapid (ver sección «No tome Juxtapid»)
- anticoagulantes cumarínicos para fluidificar la sangre (p. ej., warfarina)
- medicamentos para tratar el cáncer (p. ej., everolimus, imatinib, lapatinib, nilotinib, topotecán)

Versión Noviembre 2016

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 18580
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A

HUGO A. FERNÁNDEZ
Presidente
SECRETARÍA NACIONAL DE FARMACIA



- medicamentos para reducir la actividad del sistema inmunitario (p. ej., sirolimus)
- medicamentos para tratar el VIH (p. ej., lopinavir ritonavir)
- medicamentos para tratar y prevenir los coágulos de sangre (p. ej., dabigatrán etexilato)
- medicamentos para tratar la angina de pecho, un dolor torácico causado por el corazón (p. ej., ranolacina)
- medicamentos para reducir la presión arterial (p. ej., talinolol, aliskiren, ambrisentán)
- medicamentos para regular el ritmo cardiaco (p. ej., digoxina)
- medicamentos para tratar la diabetes (p. ej., saxagliptina, sitagliptina)
- medicamentos para tratar la gota (p. ej., colchicina)
- medicamentos para tratar los niveles bajos de sodio en sangre (p. ej., tolvaptán)
- medicamentos antihistamínicos para tratar la fiebre del heno (p. ej., fexofenadina)

Riesgo de malabsorción con los trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa

• Los pacientes con problemas hereditarios raros, de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa deben evitar Juxtapid ya que esto puede resultar en diarrea y mala absorción.

Toma de Juxtapid con alimentos, bebidas y alcohol

- No beba jugo de pomelo.
- Se desaconseja el consumo de alcohol durante el tratamiento con Juxtapid.
- Puede ser necesario ajustar su dosis de Juxtapid si consume aceite esencial de menta o naranjas amargas.
- Para reducir la posibilidad de problemas estomacales, mientras toma este medicamento debe seguir una dieta baja en grasas. Consulte con su médico para saber lo que puede comer mientras toma Juxtapid.

Embarazo y lactancia

No tome este medicamento si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, ya que es posible que pueda dañar al neonato. Si se queda embarazada mientras toma este medicamento, informe a su médico inmediatamente y deje de tomar las cápsulas.

Embarazo

- Antes de iniciar el tratamiento debe confirmar que no está embarazada y que usa un método anticonceptivo efectivo, aconsejado por su médico. Si usa la píldora anticonceptiva y padece un episodio de diarrea o vómitos que duran más de 2 días, debe usar un método anticonceptivo alternativo (p. ej., condón, diafragma) en los 7 días siguientes a la resolución de los síntomas.
- Si, después de haber iniciado el tratamiento con Juxtapid, decide quedarse embarazada, informe a su médico, ya que quizá sea necesario cambiar su tratamiento.

Lactancia

- Se desconoce si Juxtapid se excreta en la leche materna. Informe a su médico si está en periodo de lactancia o está a punto de comenzarla. Su médico le aconsejará que deje de tomar Juxtapid o que interrumpa la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Su tratamiento puede afectar a su capacidad para conducir o manejar máquinas. Si se siente mareado durante el tratamiento, no conduzca o maneje máquinas hasta que se encuentre mejor.

Juxtapid contiene lactosa

Si su médico le ha comunicado que padece intolerancia a algunos azúcares, consúltele antes de tomar el medicamento.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FERRERÍA -
Presidente
COORDINADOR GENERAL DE MANEJO DE FARMACOS

Versión Noviembre 2016



3. Cómo tomar Juxtapid

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Estas cápsulas deben serle recetadas por un médico especializado en el tratamiento de trastornos lipídicos que también le controlará de forma regular.

La dosis inicial recomendada es una cápsula de 5 mg cada día. Su médico puede aumentarle la dosis lentamente con el tiempo, hasta un máximo de 20 mg diarios. Su médico le indicará:

- qué dosis tomar y durante cuánto tiempo.
- cuando aumentar o reducir su dosis.

No la cambie por su cuenta.

- Tome este medicamento una vez al día a la hora de acostarse con agua al menos 2 horas después de la cena (ver sección 2: «Juxtapid con alimentos, bebidas y alcohol»).
- No tome este medicamento con alimento, ya que tomar estas cápsulas con el alimento puede causarle problemas estomacales.
- Si toma otro medicamento que reduce el colesterol uniéndose a los ácidos biliares, como colestevlam o colestiramina, tome el medicamento que se une a los ácidos biliares al menos **4 horas antes o 4 horas después de** tomar Juxtapid.

Debido al riesgo de que se produzcan interacciones con otros medicamentos, es posible que su médico cambie la hora del día a la que usted toma sus medicamentos. Otra posibilidad es que su médico disminuya su dosis de Juxtapid. Informe a su médico de cualquier cambio en los medicamentos que esté tomando.

También necesita tomar diariamente complementos de vitamina E y ácidos grasos esenciales (omega-3 y omega-6) mientras toma este medicamento. La dosis normal que necesita tomar se indica a continuación. Pregunte a su médico o dietista cómo obtener estos complementos. Ver sección 2. Juxtapid con alimentos, bebidas y alcohol

Cantidad diaria	
Vitamina E	400 UI*
Omega-3	Aproximadamente
EPA	110 mg*
DHA	80 mg
ALA	210 mg
Omega-6	
Ácido linolénico	200 mg

* UI - unidades internacionales, mg - miligramos

Si toma más Juxtapid del que debe

Informe inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Juxtapid

Tome su dosis normal a la hora habitual al día siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Juxtapid

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FERREYRA
Presidente

Versión Noviembre 2016



Si deja de tomar este medicamento, su colesterol puede subir de nuevo. Debe ponerse en contacto con su médico antes de dejar de tomar este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves:

- se han notificado con frecuencia valores anormales en las pruebas de sangre de la función hepática (puede afectar máximo a 1 de 10 personas). Los signos y síntomas de los problemas hepáticos son, entre otros:
 - náuseas
 - vómitos
 - dolor estomacal
 - dolores musculares
 - fiebre
 - la piel o el blanco de sus ojos se vuelven amarillos
 - sentirse más cansado de lo habitual
 - sentirse como si tuviera gripe

Informe inmediatamente al médico si experimenta cualquiera de estos síntomas, ya que su médico puede decidir interrumpir el tratamiento.

También se han notificado otros efectos adversos, como:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- diarrea
- náuseas y vómitos
- dolor estomacal, malestar o meteorismo
- disminución del apetito
- indigestión
- flatulencia
- estreñimiento
- pérdida de peso

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- inflamación del estómago y de los intestinos que causa diarrea y vómitos
- regurgitación (el alimento vuelve a la boca)
- eructos
- sensación de defecación incompleta (deposición), necesidad urgente de defecar
- hemorragias del recto (ano) o sangre en las heces
- mareos, cefalea, migraña
- cansancio, falta de energía o debilidad general
- hígado agrandado, dañado o graso
- decoloración violeta de la piel, bultos sólidos en la piel, exantema, bultos amarillos en la piel
- cambios en las pruebas de coagulación sanguínea

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16860
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FERREYRA
Presidente
ASOCIACION DE FARMACEUTICOS I.C.I.S.A.

Versión Noviembre 2016



- cambios en los recuentos de glóbulos sanguíneos
- disminución de los niveles de potasio, caroteno, vitamina E y vitamina K en su sangre
- espasmos musculares

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- gripe o resfriado, fiebre, inflamación de los senos nasales, tos
- recuento baja de eritrocitos (anemia)
- deshidratación, sequedad bucal
- aumento del apetito
- quemazón o escozor de la piel
- hinchazón del ojo
- úlcera o puntos de dolor en la garganta
- vómitos de sangre
- piel seca
- ampollas
- sudoración excesiva
- dolor o hinchazón articular, dolor en manos o pies
- dolor muscular
- sangre o proteínas en la orina
- dolor torácico
- cambios al caminar (marcha)
- valor anormal en la prueba de la función hepática

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Caída del cabello (alopecia)
- Dolor muscular (mialgia)
- Pérdida de líquidos que puede causar dolor de cabeza, sequedad de boca, mareos, cansancio o pérdida del conocimiento (deshidratación)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Para notificar una sospecha de evento adverso asociado al uso del producto, los profesionales de la salud podrán hacerlo a través de los siguientes medios:

Contactando a Aegerion Pharmaceuticals telefónicamente al: 0800-222-1538

Y

Contactando a ANMAT

- A través del formulario en la página:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16960
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FERRER
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

Versión Noviembre 2016

330



- A través de un correo electrónico a la siguiente dirección:

snfvg@anmat.gov.ar or to responde@anmat.gov.ar

- A través de un llamado telefónico a 0800-333-1234

- A través de un llamado telefónico a 0800-333-1234 ESTE MEDICAMENTO ESTA BAJO UN PLAN DE MONITOREO DE EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD. EL MÉDICO HARÁ EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.

- EL RESULTADO DEL PLAN SE PRESENTARÁ EN LA REINSCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO.

5. Conservación de Juxtapid

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja de cartón después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

1. CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C; desviaciones permitidas: entre 15°C y 30°C. La exposición breve a temperaturas de hasta 40 °C puede ser tolerada, Sin embargo, dicha exposición debe ser minimizada. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la humedad

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Los tamaños de envase son:

- Frascos conteniendo 28 cápsulas de Juxtapid 5 mg
- Frascos conteniendo 28 cápsulas de Juxtapid 10 mg
- Frascos conteniendo 28 cápsulas de Juxtapid 20 mg

Mantener JUXTAPID y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16580
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FERRERA -
Presidente
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

Versión Noviembre 2016

330



JUXTAPID es una marca registrada de Aegerion Pharmaceuticals, Inc.

Especialidad medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud, Número de Certificado:

Nombre de Director Técnico: Carlos López, M.N.: 11.425

Fabricado por: Catalent CTS INC Kansas City, MO 64137 para Aegerion Pharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA 02142, 12/12, ©Aegerion Inc.

Importado y Distribuido por: Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A., García de Cossio 6160/62/64

Fecha de la última revisión:

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 18560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

HUGO W. FERREYRA
Presidente
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

Versión Noviembre 2016

330



PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO

JUXTAPID®

LOMITAPIDA 5 mg

Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Contenido

Se presentan en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapa a rosca de 28 cápsulas.

Fórmula cuali-cuantitativa:

-Cada cápsula de 5 mg contiene:

Lomitapida mesilato (equivalente a 5,00 mg de lomitapida base)..... 5,69 mg.

Excipientes: almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, dióxido de silicio y estearato de magnesio.

Composición de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo, además contiene tinta de impresión negra apta para consumo, la cual está compuesta por goma laca, óxido de hierro negro y propilenglicol.

Posología

Ver prospecto adjunto. Entregue a cada paciente la Guía del medicamento que se acompaña.

Lote:

Vencimiento:

Conservación

Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C; desviaciones permitidas: entre 15°C y 30°C. La exposición breve a temperaturas de hasta 40°C puede ser tolerada, sin embargo, dicha exposición debe ser minimizada. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la humedad.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

JUXTAPID es una marca registrada de Aegerion Pharmaceuticals, Inc.

Fabricado por: Catalent CTS INC Kansas City, MO 64137 para Aegerion Pharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA 02142, 12/12, ©Aegerion Inc.

Importado por: Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A., García de Cossio 6160/62/64

Dirección Técnica: Carlos López M.N.: 11.425

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fecha de última revisión:

HUGO A. FERNÁNDEZ
Presidente
REGISTRACIONES ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

Versión Noviembre 2016

3 3 0 6



PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO

JUXTAPID®
LOMITAPIDA 10 mg
Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Contenido

Se presentan en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapa a rosca de 28 cápsulas.

Fórmula cuali-cuantitativa:

-Cada cápsula de 10 mg contiene:

Lomitapide mesilato (equivalente a 10,00 mg de lomitapide base).....11,39 mg

Excipientes: almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, dióxido de silicio y estearato de magnesio.

Composición de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo, además contiene tinta de impresión negra apta para consumo, la cual está compuesta por goma laca, óxido de hierro negro y propilenglicol.

Posología

Ver prospecto adjunto. Entregue a cada paciente la Guía del medicamento que se acompaña.

Lote:

Vencimiento:

Conservación

Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C; desviaciones permitidas: entre 15°C y 30°C. La exposición breve a temperaturas de hasta 40°C puede ser tolerada, sin embargo, dicha exposición debe ser minimizada. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la humedad.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

JUXTAPID es una marca registrada de Aegerion Pharmaceuticals, Inc.

Fabricado por: Catalent CTS INC Kansas City, MO 64137 para Aegerion Pharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA 02142, 12/12, ©Aegerion Inc.

Importado por: Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A., García de Cossio 6160/62/64

Dirección Técnica: Carlos López M.N.: 11.425

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fecha de última revisión:

HUGO A. FERRER
Presidente
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16460
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

Versión Noviembre 2016

330



PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO

JUXTAPID®

LOMITAPIDA 20 mg

Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Contenido

Se presentan en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapa a rosca de 28 cápsulas.

Fórmula cuali-cuantitativa:

-Cada cápsula de 20 mg contiene:

Lomitapide mesilato (equivalente a 20,00 mg de lomitapide base).....22,77 mg.

Excipientes: almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, dióxido de silicio y estearato de magnesio.

Composición de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo, además contiene tinta de impresión negra apta para consumo, la cual está compuesta por goma laca, óxido de hierro negro y propilenglicol.

Posología

Ver prospecto adjunto. Entregue a cada paciente la Guía del medicamento que se acompaña.

Lote:

Vencimiento:

Conservación

Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C; desviaciones permitidas: entre 15°C y 30°C. La exposición breve a temperaturas de hasta 40°C puede ser tolerada, sin embargo, dicha exposición debe ser minimizada. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la humedad.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

JUXTAPID es una marca registrada de Aegerion Pharmaceuticals, Inc.

Fabricado por: Catalent CTS INC Kansas City, MO 64137 para Aegerion Pharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA 02142, 12/12, ©Aegerion Inc.

Importado por: Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A., García de Cossio 6160/62/64

Dirección Técnica: Carlos López M.N.: 11.425

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

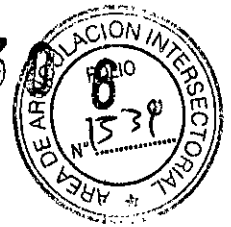
Fecha de última revisión:

HUGO A. FERNÁNDEZ
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

Versión Noviembre 2016

330



PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

JUXTAPID®

LOMITAPIDA 5 mg

Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Contenido

Se presentan en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapa a rosca de 28 cápsulas.

Fórmula cuali-cuantitativa:

-Cada cápsula de 5 mg contiene:

Lomitapida mesilato (equivalente a 5,00 mg de lomitapida base)..... 5,69 mg.

Excipientes: almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, dióxido de silicio y estearato de magnesio.

Composición de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo, además contiene tinta de impresión negra apta para consumo, la cual está compuesta por goma laca, óxido de hierro negro y propilenglicol.

Posología

Ver prospecto adjunto. Entregue a cada paciente la Guía del medicamento que se acompaña.

Lote:

Vencimiento:

Conservación

Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C; desviaciones permitidas: entre 15°C y 30°C. La exposición breve a temperaturas de hasta 40°C puede ser tolerada, sin embargo, dicha exposición debe ser minimizada. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la humedad.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

JUXTAPID es una marca registrada de Aegerion Pharmaceuticals, Inc.

Fabricado por: Catalent CTS INC Kansas City, MO 64137 para Aegerion Pharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA 02142, 12/12, ©Aegerion Inc.

Importado por: Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A., García de Cossio 6160/62/64

Dirección Técnica: Carlos López M.N.: 11.425

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fecha de última revisión:

HUGO A. FERREYRA
Presidente

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

Versión Noviembre 2016

330



PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

JUXTAPID®

LOMITAPIDA 10 mg

Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Contenido

Se presentan en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapa a rosca de 28 cápsulas.

Fórmula cuali-cuantitativa:

-Cada cápsula de 10 mg contiene:

Lomitapide mesilato (equivalente a 10,00 mg de lomitapide base).....11,39 mg

Excipientes: almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, dióxido de silicio y estearato de magnesio.

Composición de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo, además contiene tinta de impresión negra apta para consumo, la cual está compuesta por goma laca, óxido de hierro negro y propilenglicol.

Posología

Ver prospecto adjunto. Entregue a cada paciente la Guía del medicamento que se acompaña.

Lote:

Vencimiento:

Conservación

Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C; desviaciones permitidas: entre 15°C y 30°C. La exposición breve a temperaturas de hasta 40°C puede ser tolerada, sin embargo, dicha exposición debe ser minimizada. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la humedad.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

JUXTAPID es una marca registrada de Aegerion Pharmaceuticals, Inc.

Fabricado por: Catalent CTS INC Kansas City, MO 64137 para Aegerion Pharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA 02142, 12/12, ©Aegerion Inc.

Importado por: Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A., García de Cossio 6160/62/64


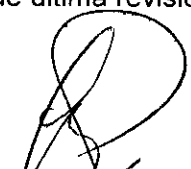
Dirección Técnica: Carlos López M.N.: 11.425


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fecha de última revisión:

Versión Noviembre 2016



HUGO A. FERRER
Presidente


Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A

330



PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

JUXTAPID®
LOMITAPIDA 20 mg
Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Contenido

Se presentan en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapa a rosca de 28 cápsulas.

Fórmula cuali-cuantitativa:

-Cada cápsula de 20 mg contiene:

Lomitapide mesilato (equivalente a 20,00 mg de lomitapide base).....22,77 mg.
Excipientes: almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, dióxido de silicio y estearato de magnesio.
Composición de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo, además contiene tinta de impresión negra apta para consumo, la cual está compuesta por goma laca, óxido de hierro negro y propilenglicol.

Posología

Ver prospecto adjunto. Entregue a cada paciente la Guía del medicamento que se acompaña.

Lote:

Vencimiento:

Conservación

Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C; desviaciones permitidas: entre 15°C y 30°C. La exposición breve a temperaturas de hasta 40°C puede ser tolerada, sin embargo, dicha exposición debe ser minimizada. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la humedad.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

JUXTAPID es una marca registrada de Aegerion Pharmaceuticals, Inc.
Fabricado por: Catalent CTS INC Kansas City, MO 64137 para Aegerion Pharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA 02142, 12/12, ©Aegerion Inc.
Importado por: Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A., García de Cossio 6160/62/64
Dirección Técnica: Carlos López M.N.: 11.425

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Fecha de última revisión:

HUGO V. FERRER
Presidente

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

Versión Noviembre 2016



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-011010-14-2

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **330,6** de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., en representación de la firma AEGERION PHARMACEUTICALS, INC., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: JUXTAPID.

Nombre/s genérico/s: MESILATO DE LOMITAPIDA.

Nombre o razón social: ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., en representación de la firma AEGERION PHARMACEUTICALS, INC.

Lugar/es elaborador/es: Catalent CTS Inc, Kansas City. MO 64137 USA. (a Granel, Acondicionamiento Primario y Secundario).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propios: Gardá de Cossio 6160/62/64 C.A.B.A.

País de Origen: E.E.U.U.

País de procedencia: E.E.U.U.

País de Consumo: E.E.U.U.



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

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DE GELATINA DE CUBIERTA DURA.

Nombre comercial: JUXTAPID.

Clasificación ATC: C10AX12.

Indicación/es autorizada/s: está indicado como complemento de una dieta baja en grasas y de otros tratamientos hipolipemiantes, que incluyen aféresis de lipoproteínas de baja densidad, si está disponible, para reducir el colesterol - lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), colesterol total (CT), LA apolipoproteína B (apo B), y el colesterol no HDL (C-no HDL) en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo).

Concentración/es: Mesilato de Lomitapida (equivalente a 5,00 mg de lomitapida base) 5,69 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: Mesilato de Lomitapida (equivalente a 5,00 mg de lomitapida base) 5,69 mg

Excipientes: almidón pregelatinizado 5,00 mg; almidón glicolato de sodio 5,00 mg; celulosa microclisalina 10,00 mg; lactosa monohidrato 73,81 mg; óxido de silicio 0,25 mg y estearato de magnesio 0,25 mg.

Composición de la cápsula: Cuerpo de la cápsula: gelatina 46,3 mg; óxido de titanio 0,2 mg y óxido de hierro rojo 0,6 mg. Capuchón de la cápsula: gelatina 28,4 mg;



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

óxido de titanio 0,1 mg; óxido de hierro rojo 0,3 mg; tinta de impresión negra apta para consumo compuesta por goma laca, óxido de hierro negro y propilenglicol.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frascos de 100 cc (ml) de polietileno de alta densidad (HDPE) cerrados con sello por inducción y con una tapa de 38 mm con cierre de rosca a prueba de niños.

Presentación: FRASCO CONTENIENDO 28 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: FRASCO CONTENIENDO 28 CÁPSULAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C; desviaciones permitidas: entre 15°C y 30°C. La exposición breve a temperaturas de hasta 40°C puede ser tolerada. Sin embargo, dicha exposición debe ser minimizada. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la humedad.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo). Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.



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

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DE GELATINA DE CUBIERTA DURA.

Nombre comercial: JUXTAPID

Clasificación ATC: C10AX12.

Indicación/es autorizada/s: está indicado como complemento de una dieta baja en grasas y de otros tratamientos hipolipemiantes, que incluyen aféresis de lipoproteínas de baja densidad, si está disponible, para reducir el colesterol - lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), colesterol total (CT), LA apolipoproteína B (apo B), y el colesterol no HDL (C-no HDL) en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo).

Concentración/es: Mesilato de Lomitapida (equivalente a 10,00 mg de lomitapida base) 11,39 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

IFA: Mesilato de Lomitapida (equivalente a 10,00 mg de lomitapida base) 11,39 mg.

Excipientes: almidón pregelatinizado 10,00 mg; almidón glicolato de sodio 10,00 mg; celulosa microclisalina 20,00 mg; lactosa monohidrato 147,61 mg; óxido de silicio 0,50 mg y estearato de magnesio 0,50 mg.

Composición de la cápsula: Cuerpo de la cápsula: gelatina 46,3 mg; óxido de titanio 0,2 mg y óxido de hierro rojo 0,6 mg. Capuchón de la cápsula: gelatina 28,4 mg; óxido de titanio 0,9 mg; tinta de impresión negra apta para consumo compuesta por goma laca, óxido de hierro negro y propilenglicol.



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

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frascos de 100 cc (ml) de polietileno de alta densidad (HDPE) cerrados con sello por inducción y con una tapa de 38 mm con cierre de rosca a prueba de niños.

Presentación: FRASCO CONTENIENDO 28 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: FRASCO CONTENIENDO 28 CÁPSULAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C; desviaciones permitidas: entre 15°C y 30°C. La exposición breve a temperatura de hasta 40°C puede ser tolerada. Sin embargo, dicha exposición debe ser minimizada. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la humedad.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo). Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DE GELATINA DE CUBIERTA DURA.

Nombre comercial: JUXTAPID

Clasificación ATC: C10AX12.



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

Indicación/es autorizada/s: está indicado como complemento de una dieta baja en grasas y de otros tratamientos hipolipemiantes, que incluyen aféresis de lipoproteínas de baja densidad, si está disponible, para reducir el colesterol - lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), colesterol total (CT), LA apolipoproteína B (apo B), y el colesterol no HDL (C-no HDL) en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo).

Concentración/es: 20 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

IFA: Mesilato de Lomitapida (equivalente a 20,00 mg de lomitapida base) 22,7 mg.

Excipientes: almidón pregelatinizado 10,00 mg; almidón glicolato de sodio 10,00 mg; celulosa microclisalina 20,00 mg; lactosa monohidrato 136,73 mg; dióxido de silicio 0,25 mg y estearato de magnesio 0,25 mg.

Composición de la cápsula: Cuerpo de la cápsula: gelatina 45,8 mg; dióxido de titanio 1,4 mg y óxido de hierro rojo 0,6 mg. Capuchón de la cápsula: gelatina 28,0 mg; dióxido de titanio 0,9 mg; tinta de impresión negra apta para consumo compuesta por goma laca, óxido de hierro negro y propilenglicol.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.



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

Envase/s Primario/s: Frascos de 100 cc (ml) de polietileno de alta densidad (HDPE) cerrados con sello por inducción y con una tapa de 38 mm con cierre de rosca a prueba de niños.

Presentación: FRASCO CONTENIENDO 28 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: FRASCO CONTENIENDO 28 CÁPSULAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C; desviaciones permitidas: entre 15°C y 30°C. La exposición breve a temperatura de hasta 40°C puede ser tolerada. Sin embargo, dicha exposición debe ser minimizada. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la humedad.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo). Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Se extiende a ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., en representación de la firma AGERION PHARMACEUTICALS Inc., el Certificado Nº **58339**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **07 ABR 2017** de _____, siendo su vigencia por un (1) año a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN Nº:

3 3 0 6