



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3301-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 6 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000191-17-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000191-17-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma DENVER FARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma DENVER FARMA S.A. 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 LIPOSTOP PLUS 10/10 - LIPOSTOP PLUS 10/20 y nombre/s genérico/s ATORVASTATINA - EZETIMIBA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma DENVER FARMA S.A.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 30/06/2017 11:11:17, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 30/06/2017 11:11:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 30/06/2017 11:11:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 30/06/2017 11:11:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 30/06/2017 11:11:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 30/06/2017 11:11:17.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000191-17-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.04.06 10:11:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.06 10:11:08 -03'00'

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LIPOSTOP® PLUS **Atorvastatina 10 mg/ Ezetimiba 10 mg** **Atorvastatina 20 mg/ Ezetimiba 10 mg**

Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea detenidamente toda la información incluida en este prospecto, antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento le ha sido recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos o si sufre un efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento sólo puede ser dispensado con receta médica

¿Qué contiene LIPOSTOP® PLUS?

-Cada comprimido de LIPOSTOP® PLUS 10/10 contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica trihidrato) 10 mg
Ezetimiba 10 mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina PH 200, Lauril sulfato de sodio, Lactosa monohidrato CD, Almidón glicolato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Povidona K30, Estearil fumarato de sodio, c.s.

-Cada comprimido de LIPOSTOP® PLUS 20/10 contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica trihidrato) 20 mg
Ezetimiba 10 mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina PH 200, Lauril sulfato de sodio, Lactosa monohidrato CD, Almidón glicolato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Povidona K30, Estearil fumarato de sodio, c.s.

¿Qué es LIPOSTOP® PLUS y para qué se utiliza?

LIPOSTOP® PLUS contiene 2 medicamentos para reducir el colesterol, Atorvastatina y Ezetimiba.

LIPOSTOP® PLUS es un medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol total, el colesterol LDL (colesterol malo) y sustancias grasas, llamadas triglicéridos, en la sangre. Además, LIPOSTOP® PLUS eleva los niveles de colesterol HDL (colesterol bueno).

LIPOSTOP® PLUS es para los pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol con dieta y ejercicio solamente.

Usted debe continuar con su dieta para bajar el colesterol mientras esté tomando este medicamento.

No se sabe si Atorvastatina y/o Ezetimiba (LIPOSTOP® PLUS) resultan eficaces y seguros en los niños.

¿Quiénes no deberían tomar LIPOSTOP® PLUS?

No tome LIPOSTOP® PLUS si usted:

- Tiene problemas de hígado o análisis de sangre repetidos que muestran posibles problemas de hígado.
- Es alérgico a Ezetimiba o Atorvastatina o a cualquiera de los ingredientes de LIPOSTOP® PLUS.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. LIPOSTOP® PLUS puede perjudicar a su bebé antes de nacer. Si usted es una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz



DENVER FARMA

mientras esté tomando LIPOSTOP® PLUS. Deje de tomar LIPOSTOP® PLUS y llame a su médico de inmediato si usted ha tomado LIPOSTOP® PLUS durante el embarazo.

-Se encuentra en período de lactancia o si planea amamantar, LIPOSTOP® PLUS puede pasar a la leche materna y puede dañar a su bebé. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si usted toma LIPOSTOP® PLUS. No dé el pecho mientras esté tomando LIPOSTOP® PLUS.

¿Qué debería informarle a su médico antes de tomar LIPOSTOP® PLUS?

Antes de empezar a tomar LIPOSTOP® PLUS, infórmele a su médico si usted:

- Tiene un problema de tiroides
- Tiene problemas renales,
- Tiene diabetes,
- Tiene debilidad o dolores musculares inexplicables,
- Consumo más de 2 vasos de bebida alcohólica al día, o tiene o ha tenido problemas de hígado,
- Tiene cualquier otra condición médica.

Dígale a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con y sin receta (medicamentos, vitaminas, y suplementos herbarios).

Tomar LIPOSTOP® PLUS con ciertos medicamentos o sustancias puede aumentar el riesgo de problemas musculares u otros efectos adversos.

Especialmente infórmele a su médico si usted toma medicamentos para:

- el sistema inmunitario,
- colesterol,
- infecciones,
- anticonceptivos,
- insuficiencia cardíaca,
- el VIH o SIDA,
- hepatitis C,
- gota.

También infórmele a su médico si usted bebe grandes cantidades de jugo de pomelo.

¿Cómo debería tomar LIPOSTOP® PLUS?

- Tome LIPOSTOP® PLUS exactamente como su médico le indicó que lo tome.
- Su médico le dirá la cantidad de LIPOSTOP® PLUS que debe tomar y cuándo tomarlo.
- Su médico puede modificar la dosis de LIPOSTOP PLUS si es necesario.
- No abra el envase de LIPOSTOP® PLUS hasta que esté listo para iniciar el tratamiento. Tome LIPOSTOP® PLUS a la misma hora cada día, con o sin alimentos. Puede ser más fácil de recordar la ingesta de la dosis si usted lo hace al mismo tiempo todos los días, por ejemplo, con el desayuno, la cena o antes de acostarse.
- Los comprimidos deben tragarse enteros, No triture, disuelva ni mastique los comprimidos.
- Siga tomando LIPOSTOP® PLUS a menos que su médico le indique que lo suspenda. Si deja de tomar LIPOSTOP® PLUS su colesterol puede aumentar de nuevo.
- Si se olvidó de tomar una dosis, no tome una dosis extra. Simplemente vuelva a su horario habitual.
- Si usted tomó más comprimidos de los que debía, llame a su médico o concurra a un centro de emergencias.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

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

-Visite a su médico regularmente para comprobar su nivel de colesterol y para detectar efectos secundarios.

-Su médico puede pedir la realización de pruebas de sangre para revisar su hígado antes de empezar a tomar LIPOSTOP® PLUS y durante el tratamiento.

¿Qué debería evitar mientras está tomando LIPOSTOP® PLUS?



DENVER FARMA

-No comience a tomar ningún otro medicamento sin consultarlo con su médico. Esto incluye los medicamentos con y sin prescripción médica, vitaminas y suplementos herbarios. LIPOSTOP® PLUS y otros medicamentos pueden interactuar causando serios efectos adversos.

-No debe beber más de 2 vasos de alcohol diarios.

-Si está embarazada, deje de tomar LIPOSTOP® PLUS inmediatamente e infórmele a su médico.

Posibles efectos adversos

LIPOSTOP® PLUS puede causar efectos adversos graves, que incluye:

-Problemas musculares: LIPOSTOP® PLUS puede causar serios problemas musculares que pueden conducir a problemas renales, incluyendo insuficiencia renal. La probabilidad de sufrir problemas musculares se incrementa si toma usted ciertas medicinas junto con LIPOSTOP® PLUS.

Informe a su médico inmediatamente si:

- **Tiene un dolor de muscular inexplicable, mayor sensibilidad o debilidad muscular, especialmente si tiene fiebre o se siente más cansado que lo usualmente, mientras está tomando LIPOSTOP® PLUS.**
- Si sus problemas musculares no desaparecen aun después de que su médico le aconsejó que dejara de tomar LIPOSTOP® PLUS, su médico puede indicarle que realice algunos análisis para diagnosticar la causa de sus problemas musculares.
- **Problemas de hígado:** su médico debe pedirle que realice algunos análisis de sangre antes de comenzar a tomar LIPOSTOP® PLUS, o cuando si usted presente síntomas de problemas hígado mientras está tomando LIPOSTOP® PLUS. Consulte con su médico inmediatamente si usted presenta los siguientes síntomas de problemas de hígado:
 - Se siente cansado o débil
 - Pérdida de apetito
 - Dolor de en la región abdominal superior
 - Orina oscura
 - Coloración amarillenta de la piel o en la parte blanca de los ojos

También consulte a su médico inmediatamente si usted tiene:

-Reacciones alérgicas, incluyendo hinchazón en la cara, labios, lengua, y/o garganta que pueden causar dificultad para respirar o tragar, que puede requerir un tratamiento inmediato.

-Náuseas y vómitos

-Orina color marrón u oscuro

-Mayor cansancio que lo usual

-Dolor de estomago

-Reacciones alérgicas en la piel.

Los efectos adversos más comunes con LIPOSTOP® PLUS, incluyen:

-Dolor muscular y corporal

-Cambios en los análisis de la función hepática

Otros efectos adversos que han sido reportados por los pacientes en estudios clínicos o durante el uso en general, incluyen: dolor de las articulaciones, diarrea, problemas en los tendones (tendinitis), pérdida de memoria, confusión, depresión.

Infórmele a su médico si tiene a algún efecto adverso que persiste.

Estos no son todos los efectos adversos de LIPOSTOP® PLUS. Para mayor información consulte con su médico o farmacéutico.

Notificación de los efectos adversos:

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o por correo electrónico a través de la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234



DENVER FARMA

Cómo almacenar los comprimidos de LIPOSTOP® PLUS ?

Conservar a una temperatura entre 10°C y 30°C.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Presentaciones de LIPOSTOP® PLUS

Los comprimidos de LIPOSTOP® PLUS 10/10 (Atorvastatina 10 mg/ Ezetimiba 10 mg) se expenden en envases con 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso exclusivo de hospitales.

Los comprimidos de LIPOSTOP® PLUS 20/10 (Atorvastatina 20 mg/ Ezetimiba 10 mg) se expenden en envases con 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso exclusivo de hospitales.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Junio 2017

Disposición ANMAT N°:



ROSSI Mabel Teresa
CUIL 27108892558



Denver Farma SA
CUIT 33629282659
Directorio



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

-METODOS DE CONTROL

A) De las materias primas:

Técnica de muestreo.

Por medio de una sonda apropiada de acero inoxidable perfectamente limpia y seca extraer la muestra media representativa de cinco puntos diferentes del recipiente. Se reúne la muestra, se mezcla y se repite la operación en otros recipientes si los hubiera. Se mezcla íntimamente, se extrae de la mezcla tanto producto como sea necesario para efectuar no menos de 4 análisis completos. La muestra se envía a control analítico. Se conserva la muestra extraída en un frasco bien limpio y seco, el que se identifica con la etiqueta donde consta nombre de la materia prima, procedencia, fecha y número de análisis.

ATORVASTATINA CALCICA

-Origen y obtención de la droga

Atorvastatina cálcica es la Sal Cálcica de 1 H-Pirrol-1 ácido heptanoico, 2-(4-fluorofenil)-βd- dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[fenilamino)carbonil]. Se obtiene por un proceso de síntesis química.

-Caracteres Generales

.Aspecto: Polvo blanco o blanquecino

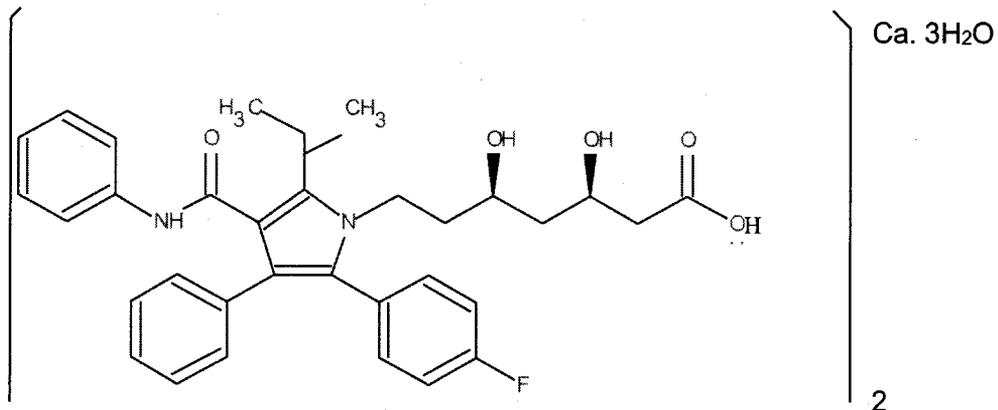
.Nombre Químico

Sal Cálcica de 1 H-Pirrol-1 ácido heptanoico, 2-(4-fluorofenil)-βd- dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[fenilamino)carbonil]

.Peso Molecular: 1209,41 (Trihidrato)
1155,36 (Anhidro)
1115,42 (Acido)

.Fórmula Molecular: C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀

.Fórmula desarrollada:



-Ensayos Físicos con sus respectivos límites de aceptabilidad

.Solubilidad:

Soluble en metanol, ligeramente soluble en alcohol, Insoluble o poco soluble en agua destilada, en buffer fosfato pH 7.4 y en acetonitrilo. Insoluble en soluciones acuosa de pH 4 o inferior.

-Ensayos de identificación y pureza con sus límites de aceptabilidad:

.Agua: Determinar por el *Método la <921> USP* (Karl Fischer).

Límites: Estará comprendida entre 3,5 % - 5,5 % para la forma trihidratada. Si esta rotulada como amorfo o semicristalino, el criterio de aceptación debe ser no mayor que 6.0%.

.Metales Pesados:

Límites: Máximo 20 ppm.

Método

Diluyente: Metanol y agua (9:1)

Solución de la muestra: Disolver 250 mg de la muestra en 30 ml del diluyente.

Solución estándar de plomo: Preparar de acuerdo a lo indicado en *Metales Pesados <231>*.

Solución de la referencia: Diluir 0.5 ml de la Solución estándar de plomo con el *Diluyente* hasta llevar a 30 mL.

Solución blanco: 20 mL del diluyente.

Solución de monitoreo: Disolver 250 mg de Atorvastatina Cálcica en 0.5 mL de la Solución estándar de plomo y diluir con el Diluyente hasta llevar a 30 mL.

Análisis

Muestras: Solución muestra, Solución de referencia, Solución blanco y Solución de monitoreo.

A cada solución, agregar 2 mL de Buffer de Acetato pH 3.5 preparado como se indica en *Metales Pesados <231>*. Mezclar, agregar a 1,2 ml de tioacetamida- glicerina base TS, y mezclar inmediatamente. Pasar la solución a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0.45- μ m. Comparar las manchas sobre los filtros obtenido con las diferentes soluciones. Las manchas de color marrón de la solución muestra son menos intensas que las de la solución de referencia. El ensayo no es válido en el caso que la solución de referencia no presente un ligero color marrón en comparación con la *Solución blanco*, o si el color de la *Solución de monitoreo* no es tan intenso como el color de la *Solución de referencia*.

.Identificación:

A) Espectro infrarrojo: se realiza un barrido en el espectro infrarrojo entre 4000 y 650 cm^{-1} , mediante el espectrómetro de FTIR, modelo Spectrum one, de Perkin Elmer.

El espectro de absorción infrarroja de la muestra deberá ser coincidente con el espectro de absorción infrarroja de un standard de trabajo de Atorvastatin Cálcico Trihidrato.

En caso que aparezca una diferencia en el espectro del analito y el estándar, disolver por separado partes iguales de la muestra y el estándar de referencia USP en volúmenes iguales de metanol, evaporar la solución a seco en recipientes similares en condiciones idénticas y repetir el ensayo en los residuos.

B) Calcio:

Criterio de aceptación: La solución muestra presenta una absorción significativa en la línea de emisión del calcio 422.7 nm

Diluyente: Metanol, agua y ácido clorhídrico.

Solución Muestra: se disuelven 0.05 mg / mL de Atorvastatina Cálcica en el diluyente (75:25:2)

Blanco: Diluyente.

Análisis: Muestras: *Solución muestra y Blanco*.

Condiciones instrumentales (*Espectroscopia de absorción atómica <852>*)

Modo: Espectrofotometría por absorción atómica.

Longitud de onda analítica: Línea de emisión de calcio a 422,7 nm.

Llave: Aire, nortileno

Página 2 de 27

.Impurezas Orgánicas

Procedimiento:

Se adoptará el Procedimiento I de las USP 40.

Buffer, Solución A, Solución B, Fase Móvil, Diluyente, Solución del sistema de adecuación y sistema cromatográfico: Se procede como se indica en el la valoración.

Solución estándar: 1.5 ug/ml de cada compuesto relacionado A RS de atorvastatina USP, compuesto relacionado B RS de atorvastatina USP, compuesto relacionado C RS de atorvastatina USP y compuesto relacionado D RS de atorvastatina USP en el Diluyente.

Solución muestra: se diluye 1 mg/ml de Atorvastatina cálcica en el Diluyente. [Nota: utilizar sonicación si fuera necesario].

Sistema de adecuación

Muestra: *Sistema de adecuación de la solución.*

Requerimientos de la adecuación

Resolución: No menor que 1.5 entre los picos del compuesto relacionado B de atorvastatina y atorvastatina.

Análisis

Muestra: *Solución estándar y Solución muestra*

Cromatografiar la solución estándar e identificar los componentes basados en sus respectivos tiempos de retención provistos en la Tabla siguiente.

Calcular el porcentaje de cada compuesto relacionado A, B, C y D en la porción de Atorvastatina Cálcica tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

r_u = Respuesta del pico correspondiente al compuesto relacionado de la atorvastatina de la *Solución muestra*.

r_s = Respuesta del pico correspondiente al compuesto relacionado de la atorvastatina de la *Solución Standard*.

C_s = Concentración del correspondiente compuesto relacionado de atorvastatina en la Solución estándar (mg/mL).

C_u = Concentración de la Atorvastatina cálcica en la Solución muestra (mg/mL).

Se calcula el porcentaje de alguna otra impureza individual en la porción de Atorvastatina Cálcica tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times 100$$

r_u = pico de respuesta de alguna otra impureza individual de la Solución muestra.

r_s = suma de todas las respuestas de los picos de la Solución muestra.

Criterio de aceptación: Ver la Tabla. Se ignora cualquier pico observado en el blanco. El nivel de detección de impurezas es del 0,05%

Nombre	Tiempo de retención relativo	Criterio de aceptación No más de (%)
Compuesto Relacionado A de Atorvastatina	0.8	0.3
Compuesto Relacionado B de Atorvastatina	0.9	0.3
Atorvastatina	1.0	-
Compuesto Relacionado C de Atorvastatina	1.2	0.3
Compuesto Relacionado D de Atorvastatina	2.1	0.2
Otra Impureza individual	-	0.1
Impurezas Totales	-	1.0

Pureza Enantiomérica

Método:

Fase Móvil: Hexano, alcohol deshidratado y ácido trifluoroacético (940: 60: 1).

Solución stock de adecuación del sistema: Diluir 5 mg/mL de Atorvastatina Cálcica RS y 37.5 µg/mL del compuesto relacionado E RS de Atorvastatina USP en metanol. Nota: El compuesto relacionado E de Atorvastatina es el enantiómero 3S, 5S de Atorvastatina.

Solución de adecuación del sistema: Transferir 2.0 mL de la solución stock de adecuación del sistema a un matraz aforado de 10 ml, agregar 2.0 ml de alcohol deshidratado y diluir con hexano a volumen.

Solución muestra: Transferir 10 mg de Atorvastatina Cálcica a un matraz aforado de 10 ml, disolver en 2.0 mL de metanol, agregar 2.0 mL de alcohol deshidratado y diluir con hexano a volumen.

Sistema cromatográfico

(Ver Cromatografía <621>, Adecuación del Sistema)

Modelo: Cromatógrafo Líquido marca Agilent

Detector: UV 244 nm

Columna: 4.6-mn x 25-cm; packing L 51

Tasa de flujo: 1.0 mL/min

Volumen de Inyección: 20 µl

Adecuación del sistema

Muestra: *Solución de adecuación del sistema.*

[Nota: El orden de elución de los picos es compuesto relacionado E de atorvastatina seguido de atorvastatina].

Resolución: No menor que 2.0 entre los picos del compuesto relacionado E de atorvastatina y atorvastatina.

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

Se calcula el porcentaje del compuesto relacionado E de atorvastatina en la porción de Atorvastatina cálcica tomada.

$$\text{Resultados} = (r_u/r_t) \times 100$$

r_u = Es el pico de respuesta para el compuesto relacionado E de atorvastatina.

r_t = Es la suma de las respuestas de los picos del compuesto relacionado E de atorvastatina y atorvastatina.

Criterio de aceptación: No más de 0.3 % de Compuesto relacionado E de Atorvastatina

.Metodología de Valoración:

Método

Buffer: Diluir 3.9 g / L de Acetato de amonio en agua. Ajustar con Ácido acético glacial a un pH de 5.0 ± 0.1 .

Solución A: Acetonitrilo, Tetrahidrofurano libre de estabilizante y Buffer (21: 12: 67).

Solución B: Acetonitrilo, Tetrahidrofurano libre de estabilizante y Buffer (61: 12: 27).

Fase móvil: Ver la Tabla.

Nota: De ser necesario, ajustar la fase móvil aumentando o disminuyendo el porcentaje de acetonitrilo o del pH de la solución de acetato de amonio para conseguir un tiempo de retención entre 26-34 minutos para el pico de atorvastatina.

Tabla

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
40	100	0
70	20	80
85	0	100
100	0	100
105	100	0
115	100	0

Diluyente: N- N dimetilformamida

Solución de adecuación del sistema: 0.05 mg /mL de Atorvastatina Cálcica RS USP y 0.06 mg / mL del compuesto relacionado B RS de Atorvastatina USP en Diluyente.

Solución estándar: 0.4 mg / mL de Atorvastatina Cálcica RS USP en Diluyente.

[Nota: Usar sonicación si es necesario].

Sistema Cromatográfico

(Ver Cromatografía <621>, Sistema de Adecuación)

[Nota: Si se observa un significativo frente de solvente de los picos para el compuesto relacionado de atorvastatina B y atorvastatina, se utilizará el siguiente diluyente para preparar la Solución de muestra, la Solución estándar y la Solución del sistema de adecuación: acetonitrilo, tetrahidrofurano libre de estabilizante y agua (1:1:2)]

Método: Cromatógrafo Líquido de alta presión marca Agilent

Detector: UV 244 nm

Columna: 4.6-mm x 25-cm; 5 μ m packing L7

Temperatura de Columna: 35°C

Flujo: 1.5 mL/min

Volumen de inyección: 20 μ L

Sistema de adecuación:

Muestras: Solución de Adecuación del sistema y Solución estándar.

Requisitos de adecuación

Resolución: No menos de 1.5 entre los picos del compuesto relacionado B de atorvastatina y atorvastatina, Solución de adecuación del sistema.

Factor de asimetrías: No mayor a 1.6 en la Solución estándar.

Desviación relativa estándar: No mayor a 0.6 %, Solución estándar.

Ensayos

Muestras: *Solución estándar y Solución muestra.*

Se calcula el porcentaje de atorvastatina cálcica (C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀) en la porción de Atorvastatina Cálcica tomada:

$$\text{Resultado: } (r_u/r_s) \times C_s/C_u \times 100$$

r_u= Respuesta Pico de la Solución muestra.

r_s= Respuesta de Pico de la Solución estándar.

C_s= Concentración de Atorvastatina Cálcica RS USP en la Solución estándar (mg/mL)

Criterio de aceptación: 98.0 % - 102.0 % sobre base anhidra, libre de solventes.

EZETIMIBA

-Origen y obtención de la droga

Ezetimiba es 2- Azetidinona, 1-(4-fluorofenilo)- 3-[3-(4-fluorofenilo)-3-hidroxiopropil]-4-(4-hidroxifenilo)- [3R- [3 α (S*),4 β]]-. Se obtiene por un proceso de síntesis química.

-Caracteres Generales

.Aspecto:

Polvo blanco.

.Nombre Químico

2- Azetidinona, 1-(4-fluorofenilo)- 3-[3-(4-fluorofenilo)-3-hidroxiopropil]-4-(4-hidroxifenilo)- [3R- [3 α (S*),4 β]]-; [163222-33-1]

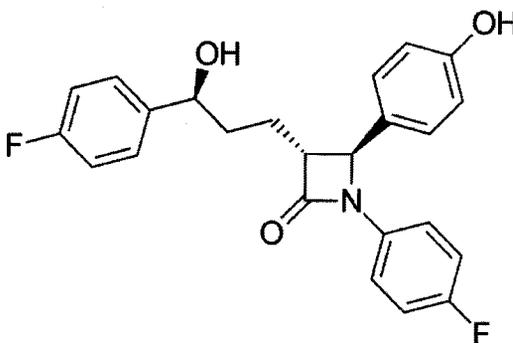
.Peso Molecular

409.43

.Fórmula Molecular

C₂₄H₂₁F₂NO₃

.Fórmula desarrollada:



-Ensayos Físicos con sus respectivos límites de aceptabilidad

.Solubilidad

Ligeramente soluble en alcohol y en acetonitrilo. Insoluble en soluciones acuosa y soluciones no polares como el hexano.

-Ensayos de identificación y pureza con sus límites de aceptabilidad:

.Contenido de agua Método la <921>

Límite: No mayor a 0.6 %

.Rotación óptica *Rotación Específica <781S>*

Solución muestra: colocar 10 mg/mL de ezetimiba previamente secado durante un periodo no menor a 16 horas sobre sulfato de calcio anhidro en metanol.

Temperatura: 20°C

Criterio de Aceptación: -25.0° a -30.0°

.Residuos de ignición <281>: No más del 0.2%

.Identificación

A) Espectro infrarrojo <197M>

Se realiza un barrido en el espectro infrarrojo entre 4000 y 650 cm⁻¹, mediante el espectrómetro de FTIR, modelo Spectrum one, de Perkin Elmer.

El espectro de absorción infrarroja de la muestra deberá ser coincidente con el espectro de absorción infrarroja de un standard de trabajo de Ezetimiba.

B) La relación entre el tiempo de retención del pico principal de la Solución muestra respecto del pico de ezetimiba de la Solución del sistema de adecuación en Impurezas orgánicas, en base al Procedimiento 2 es entre 0,97 y 1,03.

.Impurezas

-Impurezas orgánicas: Procedimiento 1

Fase móvil, Diluyente, Solución estándar, Solución muestra, Sistema cromatográfico: Se procede como se describe en la *Valoración*.

Solución de adecuación del sistema: 0.25 mg/mL de la mezcla de adecuación del sistema RS de Ezetimiba USP preparado de la siguiente manera:

Disolver una cantidad adecuada de la mezcla del sistema de adecuación RS de Ezetimiba USP en acetonitrilo aproximadamente al 1-2% del total del volumen en un frasco volumétrico adecuado y diluir con el diluyente hasta llevar al volumen.

Solución de sensibilidad: 0.125 µg/mL de Ezetimiba USP en Diluyente a partir de la Solución estándar.

Adecuación del sistema

Muestras: Solución estándar, Solución del sistema de adecuación y Solución de sensibilidad

Requerimientos de la adecuación

Resolución: No menor que 1.5 entre ezetimiba y el isómero de o-fluorobenceno, Solución estándar.

Tailing factor: No mayor que 1.5, Solución estándar.

Desvío estándar relativo: No mayor a un 10%, Solución de sensibilidad.

Análisis

Muestra: Solución muestra

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Ezetimiba tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (1/F) \times 100$$

r_u = Pico de respuesta de cada impureza de la *Solución muestra*.

r_s = Suma de todos los picos de respuesta de la *Solución muestra*.

F = Factor de respuesta relativa de la Tabla 2.

Criterio de Aceptación: Ver Tabla 2.

Descartar picos menores al 0,05 %.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativo	Criterio de Aceptación No Mayor que (%)
Desfluoroanilina analogo	0.72	1.0	0.2
Ezetimiba diastereomeros	0.77	1.0	--
Isómero O-Fluorobenceno	0.89	1.0	0.20
Ezetimiba	1.0	-	-
m-Fluoroaniline analogo	1.13	1.0	0.20
Ezetimiba cetone	1.42	1.5	0.1
Impurezas no especificadas	--	1.0	0.10
Impurezas quirales Totales	--	--	0.6

-Impurezas Orgánicas: Procedimiento 2

Fase Móvil: Acetonitrilo y agua (450:550)

Diluyente: Acetonitrilo con 0.1% de ácido acético glacial (v/v)

Solución del sistema de adecuación: 0.4 mg/mL de la mezcla del sistema de adecuación de RS de Ezetimiba USP en el Diluyente.

Solución de sensibilidad: Colocar 0.2 µg/mL de Ezetimiba RS USP en el Diluyente.

Solución muestra: Colocar 0.4 g/mL de Ezetimiba en el Diluyente.

Sistema Cromatográfico: (Ver *Cromatografía* <621>, Sistema de adecuación)

Modelo: Cromatógrafo líquido marca Agilent.

Detector: UV 248 nm

Columna: 2 columnas en series de 4.6-mm x 15-cm 5-µm packing OD-RH quiral.

Columna temperatura: 5°C

Flujo: 0.35 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Tiempo de corrida: No menor a 1.4 tiempos del pico de Ezetimiba.

Sistema de adecuación

Muestra: Solución del sistema de adecuación y Solución de sensibilidad.

Requerimientos de adecuabilidad

Resolución: No menor a 1.5 entre los picos de ezetimiba y de R,R,S ezetimiba diastereoisómeros, Solución del sistema de adecuación.

Factor de tailing: No mayor que 1.5 para el pico de ezetimiba, Solución del sistema de adecuación.

Análisis

Muestra: Solución muestra

Calcular el porcentaje de cada enantiómero o impurezas diastoméricas en la porción de Ezetimiba tomada:

Resultados: $(r_u/r_t) \times 100$

r_s = pico de respuesta de cada impureza de la Solución de muestra.

r_t = suma de todos los picos de respuesta de la Solución muestra.

Criterio de aceptación: Ver Tabla 3

Nombre	Tiempo de retención relativa	Criterio de Aceptación No Mayor que (%)
S, S, S, - Ezetimiba	0.76	0.2
R, R, R- Ezetimiba	0.82	0.1
Desfluoroanilina analog	0.89	--
R, R, S - Ezetimiba	0.93	0.4
Ezetimiba	1.00	---
S, S, R - Ezetimiba	1.12	0.1
R, S, R Ezetimiba	1.22	0.1
Impurezas quirales totales	---	0.5
Impurezas totales	---	0.9

-Metodología de Valoración:

Procedimiento

Solución A: Agua

Solución B: Acetonitrilo

Solución C: Metanol

Fase Móvil: Ver *Tabla 1*

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	Solución B (%)
0	63	27	10
37.0	63	27	10
60.0	40	50	10
70.0	40	50	10
80.0	10	80	10
90.0	10	80	10
90.1	63	27	10
100.0	63	27	10

Diluyente: Acetonitrilo, metanol y agua (27: 10: 63). Agregar 1.0 mL de Ácido acético glacial por L de mezcla.

Solución estándar: 0.25 mg/mL de Ezetimiba RS USP preparada de la siguiente manera:

Disolver una cantidad adecuada de Ezetimiba RS USP en acetonitrilo alrededor de 1% -2% del volumen total en un frasco volumétrico adecuado y diluir con el Diluyente hasta llevar a volumen.

Solución muestra: 0.25 mg/mL de Ezetimiba preparada de la siguiente manera.

Disolver una cantidad adecuada de Ezetimiba en acetonitrilo aproximadamente 1% -2% del total del volumen en un frasco volumétrico adecuado y diluir con el Diluyente hasta llevar a volumen.

Sistema cromatográfico: (Ver Cromatografía <621>, Sistema de adecuación)

Modelo: Cromatógrafo Líquido marca Agilent.

Detectores

0-5 min: UV 215 nm

5-100 min: UV 248 nm

Columna: 4.6-mm x 15-cm; 5-µm packing L43

Flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 60 µL

Sistema de adecuación

Muestra: Solución estándar

Requerimientos de adecuación

Factor de tailing: No mayor que 1.5

Desviación estándar relativa: No mayor que 0.73%

Análisis

Muestras: *Solución estándar y Solución muestra.*

Calcular el porcentaje de ezetimiba (C₂₄H₂₁F₂NO₃) en la porción de Ezetimiba tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

r_u = pico de respuesta de ezetimiba de la Solución muestra.
 r_s = pico de respuesta de ezetimiba de la Solución estandar
 C_s = concentración de Ezetimiba RS USP en la Solución estandar (mg/mL)
 C_u = concentración de Ezetimiba en la Solución muestra (mg/mL)

Criterio de Aceptación: 98.0% - 102.0% en base seca.

LIMITES DE ACEPTABILIDAD DE LOS EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato CD: Según métodos de control y especificaciones del NF 30 Pág. 2044

Celulosa Microcristalina PH 200: Según métodos de control y especificaciones del NF 30 página 1940.

Lauril sulfato de sodio: Según métodos de control y especificaciones de NF 30 Pág. 1148.

Almidón glicolato de sodio: Según métodos de control y especificaciones de NF 30 Pág. 1871.

Croscarmelosa sódica: Según métodos de control y especificaciones de NF 30 Pág. 1963.

Povidona K30: Según métodos de control y especificaciones de la USP 35 edición página 4872.

Estearil fumarato de sodio: Según métodos de control y especificaciones de NF 30 Pág. 1985.

Dióxido de silicio coloidal: Según métodos de control y especificaciones del NF 30 Pág. 2177.

B).-De los Productos Intermedios

Una vez finalizado el proceso de fabricación según técnica detallada en "Método de Elaboración" y está listo para comprimir, Control de Calidad retira una muestra representativa y se determina:

- Aspecto del granulado.
- Identificación y valoración de los principios activos.

Durante el proceso de compresión se controla:

- Aspecto de los comprimidos.
- Peso promedio de los comprimidos.
- Desviación de peso de los comprimidos.

C).- De los Envases

Los comprimidos recubiertos estarán envasadas en blisters de forma alargada, constituidos por ALUMINIO/ ALUMINIO con película termosellable en el dorso.

FOLIA DE ALUMINIO

Se realizará el muestreo según Procedimiento de muestreo basado en la Norma ISO 2859-1, Inspección Normal Nivel II con un criterio de aceptación de:

- AQL 0,01% para defectos críticos.
- AQL 0,65% para defectos mayores.
- AQL 4,00% para defectos menores.

1. DESCRIPCIÓN:

Láminas de Aluminio enrolladas en bobinas de dimensiones y color según especificación correspondiente.

2.- CONTROL VISUAL:

2.1. Embalaje: Cada bobina deberá ingresar envuelta en papel, nylon, parafinado, polietileno, celofán o equivalente, se observará el cierre perfecto de todos los envoltorios, controlando que el material dentro de las mismas se halle protegido de polvo y suciedad.

Cada envoltorio deberá llevar una muestra pegada en lugar visible y un rótulo donde deberá constar:

- Nombre del material,
- Nombre del proveedor,
- Características (dimensiones, espesor, etc.).

2.2. Cuerpos extraños y/o suciedad: se observará sobre todos los paquetes abiertos para el muestreo:

2.3. Impresión: se verificará contra la especificación en vigencia sobre el total de la muestra. Adherir una cinta adhesiva transparente sobre un área impresa presionando uniformemente con los dedos. Al despegar la cinta adhesiva no debe haber desprendimiento de la impresión.

2.4. Sentido de bobinado: Se verifica el sentido de enrollamiento de la folia, aplicando la correspondiente codificación para cada sentido de enrollamiento, en cada una de las bobinas muestreadas.

3.- CONTROL FÍSICO:

3.1. Dimensiones: Se determinan las dimensiones con regla milimetrada y micrómetro.

- Diámetro del rollo: Tomar la medida del diámetro del rollo de cada una de las bobinas muestreadas; la tolerancia estará determinada por las especificaciones.
- Diámetro interno del núcleo: Tomar la medida del diámetro interno del núcleo de la cantidad total de rollos muestreados; ninguno deberá encontrarse fuera de especificaciones.
- Ancho del laminado: Realizar varias mediciones en diferentes puntos de la lámina, promediar el resultado, la tolerancia estará determinada por la especificación correspondiente.
- Calibre o espesor de la lámina: Realizar cinco mediciones del calibre en tres puntos diferentes de cada una de las muestras, promediar el resultado; 35 μm (+/- 3 μm) - Máximo: 38 μm -Mínimo: 32 μm
- Gramaje: Se determina sobre una sección del material de 10 x 10 cm, y se pesa en balanza analítica, tolerancia 78 g/m^2 (+/- 10%)—Máximo: 85,8 g/m^2 – Mínimo: 70,2 g/m^2
- Espesor del aluminio: Con la ayuda de un algodón embebido en acetato de etilo lavar ambas caras en tres tramos de los primeros metros del bobinado muestreado para eliminar el recubrimiento; medir el espesor en estas zonas y promediar el resultado, tolerancia 25 μm (+/- 10 %) – Máximo: 27,5 μm – Mínimo: 22,5 μm .

3.2. Película termosellable:

Identificación de la presencia de la resina termosellable: la película termosellable debe constituir la superficie interior del material enrollado a menos que se especifique lo contrario.

Procedimiento: Calentar un alambre de cobre al rojo en la llama y frotar la superficie de la folia de aluminio a testear hasta que se enfríe el anza. Volver a calentar el alambre en la llama, se deberá observar una coloración verde esmeralda en la llama.

3.3 Control de poros en el laminado de aluminio:

Se determina sobre una muestra representativa de las bobinas de aproximadamente 1 m. Se ilumina con lámpara potente por detrás, en un cuarto con luz disminuida y se observa si aparece alguna perforación o luminosidad. No deberá observarse pasaje de la luz por microporos.

Determinaciones a efectuar sobre los blisters:

Ensayo de Hermeticidad (según Farmacopea Mexicana VI edición):

Se sumergen completamente los blisters correspondientes a 50 cápsulas en una solución de azul de metileno al 0.1 % P/V u otro colorante idóneo, contenido en un desecador de vacío. Se coloca la placa de porcelana, se tapa el desecador y se aplica vacío a una velocidad aproximada de 1.3 Kpa (10 mm de mercurio) por segundo y hasta un diferencial de presión de 40 Kpa (300 mm de mercurio). Después de obtenido el vacío indicado, mantenerlo por 1 minuto, dejar entrar lentamente el aire a la cámara hasta igualar la presión atmosférica, esperar 1 minuto, sacar los blisters, enjuagarlos con agua, secarlos y revisar individualmente cada cápsula. La prueba se cumple si ninguno de las cápsulas resulta con penetración de colorante en la burbuja. En caso de que una cápsula falle, se deberá realizar un segundo muestreo de 150 cápsulas más. El resultado de fallas acumulado deberá ser igual o menor al 0.5 %.

Control de resistencia: Se verifica que la lámina de aluminio se rompa permitiendo que las cápsulas salgan fácilmente sin deteriorarse.

D) Producto Terminado:

-Técnica de muestreo:

- Una vez finalizada la elaboración de la partida, se informa al Laboratorio de Control de Calidad, quien retirará una muestra representativa de todo el lote, con la cual se realizarán los controles físicos, químicos y microbiológicos. Se guardará una contramuestra identificada con el número de partida, número de análisis y fecha.
- El producto terminado se controlará para su expedición, tomando al azar distintas unidades, en las que se verificará: condiciones generales del envase, prospecto interno, número de serie, etc.

LIPOSTOP® PLUS 10/10:

Ezetimiba / Atorvastatina 10 mg / 10 mg

-Especificaciones Producto Terminado:

Acondicionamiento:	Estuche conteniendo blisters de Alu/Alu con comprimidos, con número de lote y fecha de vencimiento en empaque primario y secundario. Incluye prospecto para el paciente
Aspecto:	Comprimidos biconvexos de color blanco.
Identificación (HPLC):	Cumple.
Peso Promedio:	200 mg \pm 7,5%
Test de Disolución:	Cumple ensayo. Q= 80 para Ezetimiba Q= 80 para Atorvastatina

Uniformidad de Contenido:	Cumple ensayo. L1 menor o igual a 15.
Valoración:	Entre 9 mg y 11 mg de Ezetimiba/comp. (90 – 110%) Entre 9 mg y 11 mg de Atorvastatina/comp (90– 110%)
Pureza Cromatográfica:	< 1,0% de impurezas totales < 0,5% de impurezas individuales
Control Higiénico:	Recuento de microorganismos aerobios totales: $\leq 10^3$ UFC/ g. Recuento de hongos filamentosos y levaduras: $\leq 10^2$ UFC/ g. Staphylococcus aureus: Ausencia en 1 g Escherichia coli: Ausencia en 1 g

-Ensayos Farmacotécnicos con sus especificaciones:

.Descripción:

Estuche conteniendo blisters Alu/Alu con comprimidos, con número de lote y fecha de vencimiento en empaque primario y secundario. Incluye su correspondiente prospecto para el paciente.

.Aspecto:

Comprimidos biconvexos de color blanco.

.Peso Promedio:

Teórico: 200 mg \pm 7,5 % (215 mg – 185 mg)

.Test de disolución < 711 >:

Condiciones del Ensayo:

Aparato: II – Paleta

Velocidad: 50 rpm

Medio de disolución: Buffer fosfato pH: 6,8 con 2 g/l de Tween 80.

Preparación: añadir 6,8 g de fosfato monobásico de potasio anhidro por cada litro de agua desionizada, llevar a pH: 6,8 con hidróxido de sodio 1N. Agregar 2 g de Tween 80 por cada litro de solución obtenida.

Volumen: 900 ml

Tiempo de ensayo: 30 minutos

Ezetimibe Q: 80%

Atorvastatin Q: 80%

Procedimiento:

Cuando el medio de disolución llega a 37°C +/- 0.5°C se coloca un comprimido en el fondo del aparato, cuidando de eliminar posibles burbujas de aire de su superficie. Se hace funcionar el aparato a la velocidad indicada, durante el tiempo especificado.

Se retira una muestra de 50 ml de la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y el borde superior de la paleta, a no menos de 1 cm de la pared del recipiente.

Metodología de Valoración:

Se determina por cromatografía líquida de alta resolución:

Diluyente: Acetonitrilo: Agua: Ácido acético (600:400:1)

Fase móvil: Acetonitrilo: Agua: Metanol (450:400:150)

Tomar el total de agua a utilizar y llevar a pH: 4 con ácido acético diluido, luego agregar el total de acetonitrilo y posteriormente el total de metanol. Homogeneizar mediante agitación. Filtrar y desgasificar.

Solución Estándar: Pesar con exactitud aproximadamente 10 mg de Ezetimiba y 10 mg de Atorvastatina Cálcica y trasvasar cuantitativamente a un matraz aforado de 100 ml, agregar 10 ml de medio de disolución y sonicar 20 minutos hasta dispersión total, llevar a volumen con solución diluyente y homogeneizar en vórtex. De la solución anterior tomar 1 ml con pipeta doble aforo y transvasarlo a un matraz aforado de 100 ml, llevar a volumen con solución diluyente.

Concentración Ezetimiba: 0,001 mg/ml.

Concentración Atorvastatina: 0,001 mg/ml.

Solución muestra: Filtrar 25 ml de la solución en análisis a través de un filtro de nylon con un tamaño de poro 0,45 µm tomando la muestra del seno del vaso y recolectar en tubos de ensayo descartando los primeros 10 mililitros. Del colectado tomar 2 ml con pipeta doble aforo y trasvasar a un matraz aforado de 25 ml, llevar a volumen con solución diluyente y homogeneizar.

Concentración Ezetimiba: 0,00088 mg/ml.

Concentración Atorvastatina: 0,00088 mg/ml.

Sistema cromatográfico: HPLC

Detector: UV 250nm

Columna: C18 4,6 mm x 150 mm de 3,5 µm.

Flujo: 1,0 ml/min.

Volumen de inyección: 50 µl

Temperatura: 35°C

Tiempo de corrida: 15 minutos

Tr: 4 min para Ezetimiba y 6 min para Atorvastatina aproximadamente.

Procedimiento: Inyectar separadamente las soluciones estándar y muestra

Parámetros de Aptitud del sistema:

DRS%: El DRS% entre las muestras ensayadas deberá ser no mayor al 2%. El DRS% entre los factores de los estándares deberá ser no mayor al 2%.

Resolución: La resolución entre el pico de Ezetimiba y el pico de Atorvastatina deberá ser no menor a 3 tanto para la solución estándar como para la solución muestra.

Asimetría: El factor de asimetría deberá ser menor a 1,5 para Ezetimiba y menor a 2,0 para Atorvastatina.

Cálculos para Ezetimiba:

$$\% \text{ de Ezetimiba} = \frac{A_m \times p_{st} \times T_{tst} \times F_{dil}}{A_{st} \times C_{ct}}$$

Donde:

Am: Área del pico de la muestra.

Ast: Área del pico del Estándar.

pst: Peso del Estándar en mg.

Ttst: Título del Estándar en % sobre droga tal cual.

Fdil: Factor de dilución

Cct: Contenido teórico de Ezetimiba/ Comp.

Cálculos para Atorvastastina:

$$\% \text{ de Atorvastatina} = \frac{A_m \times p_{st} \times T_{tst} \times F_{dil} \times F_c}{A_{st} \times p_m \times C_{ct}}$$

Donde:

Am: Área del pico de la muestra.

Ast: Área del pico del Estándar.

pst: Peso del Estándar en mg.

Ttst: Título del Estándar en % sobre droga tal cual.

Fdil: Factor de dilución

Cct: Contenido teórico de Atorvastatina/ Comp.

Fc: Factor de corrección molecular de Atorvastatina cálcica a Atorvastatina base (0,9670).

Criterio de aceptación para Ezetimiba: Ver tabla 1

Criterio de aceptación para Atorvastatina: Ver tabla 1

Tabla 1

Etapa	Unidades ensayadas	Etapa
S1	6	No menor a 85%
S2	6	El promedio de S1 y S2 deberá ser \geq 80 %, en ningún caso $<$ 60 %
S3	12	El promedio de S1, S2 y S3 deberá ser \geq 80 %, en no más de dos casos $<$ 70 %; en ningún caso $<$ 60%

.Uniformidad de unidades de contenido:

Se determina por cromatografía líquida de alta resolución.

Equipos y materiales: Cromatógrafo líquido de alta resolución marca Agilent

Detector: a 250 nm

Columna: C18 de 150 x 4.6 mm, dp 3,5 μ m.

Flujo: 1 ml/min.

Volumen de Inyección: 10 μ l

Temperatura: 35°C

Tiempo de corrida: 15 minutos

Tr: 4 min para Ezetimibe y 6 min para Atorvastatin aproximadamente

Soluciones:

Diluyente: Acetonitrilo: Agua: Ácido acético (600:400:1)

Fase móvil: Acetonitrilo: Agua: Metanol (450:400:150)

Tomar el total de agua a utilizar y llevar a pH: 4 con ácido acético diluido, luego agregar el total de acetonitrilo y posteriormente el total de metanol. Homogeneizar mediante agitación. Filtrar y desgasificar.

Solución Estándar: Pesar con exactitud aproximadamente 25 mg de Ezetimiba y 25 mg de Atorvastatina Cálcica y trasvasar cuantitativamente a un matraz aforado de 25 ml, agregar 10 ml de solución diluyente y sonicar 10 minutos hasta disolución total, llevar a volumen con solución diluyente y homogeneizar en vortex. De la solución anterior tomar 1 ml con pipeta doble aforo y transvasarlo a un matraz aforado de 20 ml, llevar a volumen con solución diluyente.

Concentración Ezetimiba: 0,05 mg/ml.

Concentración Atorvastatina: 0,05 mg/ml.

Solución Muestra: Tomar 10 comprimidos y colocarlos en sendos matraces aforados de 200 ml, agregar en cada uno 10 ml de agua desionizada y sonicar 15 minutos hasta la dispersión total del comprimido, formándose un líquido lechoso. Llevar a volumen con solución diluyente y homogeneizar en vortex. Para utilizar la solución filtrar por un filtro de nylon con un tamaño de poro 0,45 μ m, descartando los primeros mililitros y colocando directamente el filtrado en sendos viales.

Concentración Ezetimiba: 0,05 mg/ml.

Concentración Atorvastatina: 0,05 mg/ml.

Procedimiento: Inyectar separadamente las soluciones estándar y muestra

Parámetros de Aptitud del sistema:

DRS%: El DRS% entre las muestras ensayadas deberá ser no mayor al 2%. El DRS% entre los factores de los estándares deberá ser no mayor al 2%.

Resolución: La resolución entre el pico de Ezetimiba y el pico de Atorvastatina deberá ser no menor a 3 tanto para la solución estándar como para la solución muestra.

Asimetría: El factor de asimetría deberá ser menor a 1,5 para Ezetimiba y menor a 2,0 para Atorvastatina.

Cálculos:

Se calcula el contenido porcentual para cada comprimido de ambos activos.

$$\% \text{ de Ezetimiba} = \frac{Am \times pst \times Títst \times Fdil}{Ast \times pm \times Cct}$$

Donde:

Am: Área del pico de la muestra.

Ast: Área del pico del Estándar.

pst: Peso del Estándar en mg.

Títst: Título del Estándar en % sobre droga tal cual.

Fdil: Factor de dilución

Cct: Contenido teórico de Ezetimiba/Comp.

$$\% \text{ de Atorvastatina} = \frac{Am \times pst \times Títst \times Fdil \times Fc}{Ast \times Cct}$$

Donde:

Am: Área del pico de la muestra.

Ast: Área del pico del Estándar.

pst: Peso del Estándar en mg.

pm: Peso de la muestra en mg.

Títst: Título del Estándar en % sobre droga tal cual.

Fdil: Factor de dilución

Cct: Contenido teórico de Atorvastatina/Comp.

Ppm: Peso promedio.

Fc: Factor de corrección molecular de Atorvastatina cálcica a Atorvastatin Base (0,9670).

Calcular el valor de aceptación (AV) para ambos principios activos:

$$[M - X] + ks$$

Donde:

M: Valor de referencia hallado en el ensayo de valoración expresado en %

X: Valor de los contenidos individuales expresado en %

k: Constante de aceptabilidad (n=10; 2,4) (n=30, 2,0)

s: Desviación estándar de la muestra.

Criterio de aceptación: Se cumple con los requisitos de uniformidad de unidades de dosificación si el valor de aceptación de las primeras 10 unidades de dosificación es menor o igual a L1%. Si el valor de aceptación es mayor a L1% analizar las siguientes 20 unidades y calcular el valor de aceptación. Se cumple con los requisitos si el valor de aceptación final de las 30 unidades de dosificación es menor o igual a L1% y si el contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor de $[1-(0,01)(L2)]M$ ni mayor de $[1+(0,01)(L2)]M$ como se especifica en el cálculo del valor aceptación en uniformidad de contenido. L1= 15,0 y L2= 25,0

-Ensayos de Identificación:

HPLC: Los tiempos de retención de los picos principales de la solución muestra se corresponden a los de la solución estándar, según se obtienen en la valoración para Ezetimiba y Atorvastatina.

-Pureza Cromatográfica:

Se realiza por Cromatografía Líquida de alta resolución.

Equipos y materiales: HPLC

Detector: a 250 nm

Columna: C18 de 150 x 4.6 mm, dp 3,5 µm.

Flujo: 1 ml/min.

Volumen de Inyección: 50 µl

Temperatura: 35°C

Tiempo de corrida: 30 minutos

Tr: 4 min para Ezetimiba y 6 min para Atorvastatina aproximadamente

Soluciones

Solución Muestra impurezas: Moler a polvo fino 10 comprimidos, pesar con exactitud aproximadamente 400 mg del polvo obtenido y trasvasar cuantitativamente a un matraz aforado de 20 ml, agregar 10 ml de diluyente y sonicar 15 minutos hasta dispersión total del sólido, llevar a volumen con solución diluyente y homogeneizar en vortex. Tomar 10 ml de la solución obtenida y centrifugar por 15 minutos, luego tomar del sobrenadante 2 ml con pipeta de doble aforo y trasvasar a un matraz aforado de 20 ml, llevar a volumen con solución diluyente y homogeneizar.

Concentración Ezetimiba: 0,1 mg/ml.

Concentración Atorvastatina: 0,1 mg/ml.

Cálculos:

$$\% \text{ de cada impureza individual} = (ru/(re+ra)) \times 100$$

Donde:

ru: Respuesta del pico de cada impureza individual.

re: Respuesta del pico de Ezetimiba.

ra: Respuesta del pico de Atorvastatina

Criterio de aceptación: Las impurezas individuales no deben ser mayores al 0,5% y las impurezas totales no deben ser mayores al 1%.

-Metodología de Valoración:

Equipos y materiales: Cromatógrafo líquido de alta resolución

Detector: a 250 nm

Columna: C18 de 150 x 4.6 mm, dp 3,5 µm.

Flujo: 1 ml/min.

Volumen de Inyección: 10 µl

Temperatura: 35°C

Tiempo de corrida: 15 minutos

Tr: 4 min para Ezetimibe y 6 min para Atorvastatin aproximadamente

Soluciones:

Diluyente: Acetonitrilo: Agua: Ácido acético (600: 400: 1)

Fase móvil: Acetonitrilo: Agua: Metanol (450: 400: 150)

Tomar el total de agua a utilizar y llevar a pH: 4 con ácido acético diluido, luego agregar el total de acetonitrilo y posteriormente el total de metanol. Homogeneizar mediante agitación. Filtrar y desgasificar.

Solución Estándar: Pesar con exactitud aproximadamente 25 mg de Ezetimiba y 25 mg de Atorvastatina Cálcica y trasvasar cuantitativamente a un matraz aforado de 25 ml, agregar 10 ml de solución diluyente y sonicar 10 minutos hasta disolución total, llevar a volumen con solución diluyente y homogeneizar en vortex. De la solución anterior tomar 1 ml con pipeta doble aforo y trasvasarlo a un matraz aforado de 20 ml, llevar a volumen con solución diluyente.

Concentración Ezetimiba: 0,05 mg/ml.

Concentración Atorvastatina: 0,05 mg/ml.

Solución Muestra: Moler a polvo fino 10 comprimidos, pesar con exactitud aproximadamente 200 mg del polvo obtenido y trasvasar cuantitativamente a un matraz aforado de 20 ml, agregar 10 ml de diluyente y sonicar 15 minutos hasta dispersión total del sólido, llevar a volumen con solución diluyente y homogeneizar en vortex. Tomar 10 ml de la solución obtenida y centrifugar por 15 minutos, luego tomar del sobrenadante 2 ml con pipeta de doble aforo y trasvasar a un matraz aforado de 20 ml, llevar a volumen con diluyente y homogeneizar.

Concentración Ezetimiba: 0,05 mg/ml.

Concentración Atorvastatina: 0,05 mg/ml.

Procedimiento: Inyectar separadamente las soluciones estándar y muestra, por duplicado.

Parámetros de Aptitud del sistema:

DRS%: El DRS% entre las muestras ensayadas deberá ser no mayor al 2%. El DRS% entre los factores de los estándares deberá ser no mayor al 2%.

Resolución: La resolución entre el pico de Ezetimiba y el pico de Atorvastatina deberá ser no menor a 3 tanto para la solución estándar como para la solución muestra.

Asimetría: El factor de asimetría deberá ser menor a 1,5 para Ezetimiba y menor a 2,0 para Atorvastatina.

Cálculos:

$$\% \text{ de Ezetimiba} = \frac{Am \times \text{pst} \times \text{Títst} \times \text{Fdil} \times \text{Ppm}}{Ast \times \text{pm} \times \text{Cct}}$$

Donde:

Am: Área del pico de la muestra.

Ast: Área del pico del Estándar.

pst: Peso del Estándar en mg.

pm: Peso de la muestra en mg.

Títst: Título del Estándar en % sobre droga tal cual.

Fdil: Factor de dilución

Cct: Contenido teórico de Ezetimiba/Comp.

Ppm: Peso promedio.

$$\% \text{ de Atorvastatina} = \frac{Am \times \text{pst} \times \text{Títst} \times \text{Fdil} \times \text{Ppm} \times \text{Fc}}{Ast \times \text{pm} \times \text{Cct}}$$

Donde:

Am: Área del pico de la muestra.

Ast: Área del pico del Estándar.

pst: Peso del Estándar en mg.

pm: Peso de la muestra en mg.

Títst: Título del Estándar en % sobre droga tal cual.

Fdil: Factor de dilución

Cct: Contenido teórico de Atorvastatina/Comp.

Ppm: Peso promedio.

Fc: Factor de corrección molecular de Atorvastatina cálcica a Atorvastatina base (0,9670)

Criterio de aceptación:

-Cada comprimido deberá contener entre 90% y el 110% del valor declarado de Ezetimiba (Entre 9,0 mg y 11,0 mg de Ezetimiba/comp)

Valor Teórico: 10 mg de Ezetimiba/comp.

-Cada comprimido deberá contener entre 90% y el 110% del valor declarado de Atorvastatina (Entre 9,0 mg y 11,0 mg Atorvastatina/comp)

Valor Teórico: 10 mg de Atorvastatina/comp.

LIPOSTOP® PLUS 10/20:

Ezetimiba / Atorvastatina 10 mg / 20 mg

-Especificaciones Producto Terminado:

Acondicionamiento:	Estuche conteniendo blisters de Alu/Alu con comprimidos, con número de lote y fecha de vencimiento en empaque primario y secundario. Incluye prospecto para el paciente
Aspecto:	Comprimidos biconvexos de color blanco.
Identificación (HPLC):	Cumple.
Peso Promedio:	400 mg \pm 7,5%
Test de Disolución:	Cumple ensayo. Q= 80 para Ezetimiba Q= 80 para Atorvastatina
Uniformidad de Contenido:	Cumple ensayo. L1 menor o igual a 15.
Valoración:	Entre 9 mg y 11 mg de Ezetimiba/comp. (90 – 110%) Entre 18 mg y 22 mg de Atorvastatina/comp (90– 110%)
Pureza Cromatográfica:	< 1,0% de impurezas totales < 0,5% de impurezas individuales
Control Higiénico:	Recuento de microorganismos aerobios totales: $\leq 10^3$ UFC/ g. Recuento de hongos filamentosos y levaduras: $\leq 10^2$ UFC/ g. Staphylococcus aureus: Ausencia en 1 g Escherichia coli: Ausencia en 1 g

-Ensayos Farmacotécnicos con sus especificaciones:

.Descripción:

Estuche conteniendo blisters Alu/Alu con comprimidos, con número de lote y fecha de vencimiento en empaque primario y secundario. Incluye su correspondiente prospecto para el paciente.

.Aspecto:

Comprimidos biconvexos de color blanco.

.Peso Promedio:

Teórico: 400 mg \pm 7,5 % (215 mg – 185 mg)

.Test de disolución < 711 >:

Condiciones del Ensayo:

Aparato: II – Paleta

Velocidad: 50 rpm

Medio de disolución: Buffer fosfato pH: 6,8 con 2 g/l de Tween 80.

Preparación: añadir 6,8 g de fosfato monobásico de potasio anhidro por cada litro de agua desionizada, llevar a pH: 6,8 con hidróxido de sodio 1N. Agregar 2 g de Tween 80 por cada litro de solución obtenida.

Volumen: 900 ml

Tiempo de ensayo: 30 minutos

Ezetimibe Q: 80%

Atorvastatin Q: 80%

Procedimiento:

Cuando el medio de disolución llega a 37°C \pm 0.5°C se coloca un comprimido en el fondo del aparato, cuidando de eliminar posibles burbujas de aire de su superficie. Se hace funcionar el aparato a la velocidad indicada, durante el tiempo especificado.

Se retira una muestra de 50 ml de la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y el borde superior de la paleta, a no menos de 1 cm de la pared del recipiente.

Metodología de Valoración:

Se determina por cromatografía líquida de alta resolución:

Diluyente: Acetonitrilo: Agua: Ácido acético (600:400:1)

Fase móvil: Acetonitrilo: Agua: Metanol (450:400:150)

Tomar el total de agua a utilizar y llevar a pH: 4 con ácido acético diluido, luego agregar el total de acetonitrilo y posteriormente el total de metanol. Homogeneizar mediante agitación. Filtrar y desgasificar.

Solución Estándar: Pesar con exactitud aproximadamente 10 mg de Ezetimiba y 20 mg de Atorvastatina Cálcica y trasvasar cuantitativamente a un matraz aforado de 100 ml, agregar 10 ml de medio de disolución y sonicar 20 minutos hasta dispersión total, llevar a volumen con solución diluyente y homogeneizar en vórtex. De la solución anterior tomar 1 ml con pipeta doble aforo y transvasarlo a un matraz aforado de 100 ml, llevar a volumen con solución diluyente.

Concentración Ezetimiba: 0,001 mg/ml.

Concentración Atorvastatina: 0,002 mg/ml.

Solución muestra: Filtrar 25 ml de la solución en análisis a través de un filtro de nylon con un tamaño de poro 0,45 μ m tomando la muestra del seno del vaso y recolectar en tubos de ensayo descartando los primeros 10 mililitros. Del colectado tomar 2 ml con pipeta doble aforo y trasvasar a un matraz aforado de 25 ml, llevar a volumen con solución diluyente y homogeneizar.

Concentración Ezetimiba: 0,00088 mg/ml.

Concentración Atorvastatina: 0,00178 mg/ml.

Sistema cromatográfico: HPLC

Detector: UV 250 nm

Columna: C18 4,6 mm x 150 mm de 3,5 μ m.

Flujo: 1,0 ml/min.

Volumen de inyección: 50 μ l

Temperatura: 35°C

Tiempo de corrida: 15 minutos

Tr: 4 min para Ezetimiba y 6 min para Atorvastatina aproximadamente.

Procedimiento: Inyectar separadamente las soluciones estándar y muestra

Parámetros de Aptitud del sistema:

DRS%: El DRS% entre las muestras ensayadas deberá ser no mayor al 2%. El DRS% entre los factores de los estándares deberá ser no mayor al 2%.

Resolución: La resolución entre el pico de Ezetimiba y el pico de Atorvastatina deberá ser no menor a 3 tanto para la solución estándar como para la solución muestra.

Asimetría: El factor de asimetría deberá ser menor a 1,5 para Ezetimiba y menor a 2,0 para Atorvastatina.

Cálculos para Ezetimiba:

$$\% \text{ de Ezetimiba} = \frac{Am \times pst \times Títst \times Fdil}{Ast \times Cct}$$

Donde:

Am: Área del pico de la muestra.

Ast: Área del pico del Estándar.

pst: Peso del Estándar en mg.

Títst: Título del Estándar en % sobre droga tal cual.

Fdil: Factor de dilución

Cct: Contenido teórico de Ezetimiba/ Comp.

Cálculos para Atorvastastina:

$$\% \text{ de Atorvastatina} = \frac{Am \times pst \times Títst \times Fdil \times Fc}{Ast \times pm \times Cct}$$

Donde:

Am: Área del pico de la muestra.

Ast: Área del pico del Estándar.

pst: Peso del Estándar en mg.

Títst: Título del Estándar en % sobre droga tal cual.

Fdil: Factor de dilución

Cct: Contenido teórico de Atorvastatina/ Comp.

Fc: Factor de corrección molecular de Atorvastatina cálcica a Atorvastatina base (0,9670).

Criterio de aceptación para Ezetimiba: Ver tabla 1

Criterio de aceptación para Atorvastatina: Ver tabla 1

Tabla 1

Etapa	Unidades ensayadas	Etapa
S1	6	No menor a 85%
S2	6	El promedio de S1 y S2 deberá ser \geq 80 %, en ningún caso < 60 %
S3	12	El promedio de S1, S2 y S3 deberá ser \geq 80 %, en no más de dos casos < 70 %; en ningún caso < 60%

.Uniformidad de unidades de contenido:

Se determina por cromatografía líquida de alta resolución.

Equipos y materiales: Cromatógrafo líquido de alta resolución marca Agilent

Detector: a 250 nm

Columna: C18 de 150 x 4.6 mm, dp 3,5 µm.

Flujo: 1 ml/min.

Volumen de Inyección: 10 µl

Temperatura: 35°C

Tiempo de corrida: 15 minutos

Tr: 4 min para Ezetimibe y 6 min para Atorvastatin aproximadamente

Soluciones:

Diluyente: Acetonitrilo: Agua: Ácido acético (600:400:1)

Fase móvil: Acetonitrilo: Agua: Metanol (450:400:150)

Tomar el total de agua a utilizar y llevar a pH: 4 con ácido acético diluido, luego agregar el total de acetonitrilo y posteriormente el total de metanol. Homogeneizar mediante agitación. Filtrar y desgasificar.

Solución Estándar: Pesar con exactitud aproximadamente 25 mg de Ezetimiba y 50 mg de Atorvastatina Cálcica y trasvasar cuantitativamente a un matraz aforado de 25 ml, agregar 10 ml de solución diluyente y sonicar 10 minutos hasta disolución total, llevar a volumen con solución diluyente y homogeneizar en vortex. De la solución anterior tomar 1 ml con pipeta doble aforo y transvasarlo a un matraz aforado de 20 ml, llevar a volumen con solución diluyente.

Concentración Ezetimiba: 0,05 mg/ml.

Concentración Atorvastatina: 0,10 mg/ml.

Solución Muestra: Tomar 10 comprimidos y colocarlos en sendos matraces aforados de 200 ml, agregar en cada uno 10 ml de agua desionizada y sonicar 15 minutos hasta la dispersión total del comprimido, formándose un líquido lechoso. Llevar a volumen con solución diluyente y homogeneizar en vortex. Para utilizar la solución filtrar por un filtro de nylon con un tamaño de poro 0,45 µm, descartando los primeros mililitros y colocando directamente el filtrado en sendos viales.

Concentración Ezetimiba: 0,05 mg/ml.

Concentración Atorvastatina: 0,01 mg/ml.

Procedimiento: Inyectar separadamente las soluciones estándar y muestra

Parámetros de Aptitud del sistema:

DRS%: El DRS% entre las muestras ensayadas deberá ser no mayor al 2%. El DRS% entre los factores de los estándares deberá ser no mayor al 2%.

Resolución: La resolución entre el pico de Ezetimiba y el pico de Atorvastatina deberá ser no menor a 3 tanto para la solución estándar como para la solución muestra.

Asimetría: El factor de asimetría deberá ser menor a 1,5 para Ezetimiba y menor a 2,0 para Atorvastatina.

Cálculos:

Se calcula el contenido porcentual para cada comprimido de ambos activos.

$$\% \text{ de Ezetimiba} = \frac{A_m \times p_{st} \times T_{tst} \times F_{dil}}{A_{st} \times p_m \times C_{ct}}$$

Donde:

A_m : Área del pico de la muestra.

A_{st} : Área del pico del Estándar.

p_{st} : Peso del Estándar en mg.

T_{tst} : Título del Estándar en % sobre droga tal cual.

F_{dil} : Factor de dilución

C_{ct} : Contenido teórico de Ezetimiba/Comp.

$$\% \text{ de Atorvastatina} = \frac{A_m \times p_{st} \times T_{tst} \times F_{dil} \times F_c}{A_{st} \times C_{ct}}$$

Donde:

Am: Área del pico de la muestra.
Ast: Área del pico del Estándar.
pst: Peso del Estándar en mg.
pm: Peso de la muestra en mg.
Títst: Título del Estándar en % sobre droga tal cual.
Fdil: Factor de dilución
Cct: Contenido teórico de Atorvastatina/Comp.
Ppm: Peso promedio.
Fc: Factor de corrección molecular de Atorvastatina cálcica a Atorvastatin Base (0,9670).

Calcular el valor de aceptación (AV) para ambos principios activos:

$$[M - X] + ks$$

Donde:

M: Valor de referencia hallado en el ensayo de valoración expresado en %

X: Valor de los contenidos individuales expresado en %

k: Constante de aceptabilidad (n=10; 2,4) (n=30, 2,0)

s: Desviación estándar de la muestra.

Criterio de aceptación: Se cumple con los requisitos de uniformidad de unidades de dosificación si el valor de aceptación de las primeras 10 unidades de dosificación es menor o igual a L1%. Si el valor de aceptación es mayor a L1% analizar las siguientes 20 unidades y calcular el valor de aceptación. Se cumple con los requisitos si el valor de aceptación final de las 30 unidades de dosificación es menor o igual a L1% y si el contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor de $[1-(0,01)(L2)]M$ ni mayor de $[1+(0,01)(L2)]M$ como se especifica en el cálculo del valor aceptación en uniformidad de contenido. L1= 15,0 y L2= 25,0

-Ensayos de Identificación:

HPLC: Los tiempos de retención de los picos principales de la solución muestra se corresponden a los de la solución estándar, según se obtienen en la valoración para Ezetimiba y Atorvastatina.

-Pureza Cromatográfica:

Se realiza por Cromatografía Líquida de alta resolución.

Equipos y materiales: HPLC

Detector: a 250 nm

Columna: C18 de 150 x 4.6 mm, dp 3,5 µm.

Flujo: 1 ml/min.

Volumen de inyección: 50 µl

Temperatura: 35°C

Tiempo de corrida: 30 minutos

Tr: 4 min para Ezetimiba y 6 min para Atorvastatina aproximadamente

Soluciones

Solución Muestra impurezas: Moler a polvo fino 10 comprimidos, pesar con exactitud aproximadamente 400 mg del polvo obtenido y trasvasar cuantitativamente a un matraz aforado de 20 ml, agregar 10 ml de diluyente y sonicar 15 minutos hasta dispersión total del sólido, llevar a volumen con solución diluyente y homogeneizar en vortex. Tomar 10 ml de la solución obtenida y centrifugar por 15 minutos, luego tomar del sobrenadante 2 ml con pipeta de doble aforo y trasvasar a un matraz aforado de 20 ml, llevar a volumen con solución diluyente y homogeneizar.

Concentración Ezetimiba: 0,1 mg/ml.

Concentración Atorvastatina: 0,2 mg/ml.

Cálculos:

$$\% \text{ de cada impureza individual} = (ru/(re+ra)) \times 100$$

Donde:

ru: Respuesta del pico de cada impureza individual.

re: Respuesta del pico de Ezetimiba.

ra: Respuesta del pico de Atorvastatina

Criterio de aceptación: Las impurezas individuales no deben ser mayores al 0,5% y las impurezas totales no deben ser mayores al 1%.

-Metodología de Valoración:

Equipos y materiales: Cromatógrafo líquido de alta resolución

Detector: a 250 nm

Columna: C18 de 150 x 4.6 mm, dp 3,5 µm.

Flujo: 1 ml/min.

Volumen de Inyección: 10 µl

Temperatura: 35°C

Tiempo de corrida: 15 minutos

Tr: 4 min para Ezetimibe y 6 min para Atorvastatina aproximadamente

Soluciones:

Diluyente: Acetonitrilo: Agua: Ácido acético (600: 400: 1)

Fase móvil: Acetonitrilo: Agua: Metanol (450: 400: 150)

Tomar el total de agua a utilizar y llevar a pH: 4 con ácido acético diluido, luego agregar el total de acetonitrilo y posteriormente el total de metanol. Homogeneizar mediante agitación. Filtrar y desgasificar.

Solución Estándar: Pesar con exactitud aproximadamente 25 mg de Ezetimiba y 25 mg de Atorvastatina Cálcica y trasvasar cuantitativamente a un matraz aforado de 50 ml, agregar 10 ml de solución diluyente y sonicar 10 minutos hasta disolución total, llevar a volumen con solución diluyente y homogeneizar en vortex. De la solución anterior tomar 1 ml con pipeta doble aforo y transvasarlo a un matraz aforado de 20 ml, llevar a volumen con solución diluyente.

Concentración Ezetimiba: 0,05 mg/ml.

Concentración Atorvastatina: 0,10 mg/ml.

Solución Muestra: Moler a polvo fino 10 comprimidos, pesar con exactitud aproximadamente 400 mg del polvo obtenido y trasvasar cuantitativamente a un matraz aforado de 20 ml, agregar 10 ml de diluyente y sonicar 15 minutos hasta dispersión total del sólido, llevar a volumen con solución diluyente y homogeneizar en vortex. Tomar 10 ml de la solución obtenida y centrifugar por 15 minutos, luego tomar del sobrenadante 2 ml con pipeta de doble aforo y trasvasar a un matraz aforado de 20 ml, llevar a volumen con diluyente y homogeneizar.

Concentración Ezetimiba: 0,05 mg/ml.

Concentración Atorvastatina: 0,10 mg/ml.

Procedimiento: Inyectar separadamente las soluciones estándar y muestra, por duplicado.

Parámetros de Aptitud del sistema:

DRS%: El DRS% entre las muestras ensayadas deberá ser no mayor al 2%. El DRS% entre los factores de los estándares deberá ser no mayor al 2%.

Resolución: La resolución entre el pico de Ezetimiba y el pico de Atorvastatina deberá ser no menor a 3 tanto para la solución estándar como para la solución muestra.

Asimetría: El factor de asimetría deberá ser menor a 1,5 para Ezetimiba y menor a 2,0 para Atorvastatina.

Cálculos:

$$\% \text{ de Ezetimiba} = \frac{Am \times p_{st} \times T_{tst} \times F_{dil} \times P_{pm}}{Ast \times p_m \times C_{ct}}$$

Página 24 de 27

Donde:

Am: Área del pico de la muestra.

Ast: Área del pico del Estándar.

pst: Peso del Estándar en mg.

pm: Peso de la muestra en mg.

Títst: Título del Estándar en % sobre droga tal cual.

Fdil: Factor de dilución

Cct: Contenido teórico de Ezetimiba/Comp.

Ppm: Peso promedio.

$$\% \text{ de Atorvastatina} = \frac{\text{Am} \times \text{pst} \times \text{Títst} \times \text{Fdil} \times \text{Ppm} \times \text{Fc}}{\text{Ast} \times \text{pm} \times \text{Cct}}$$

Donde:

Am: Área del pico de la muestra.

Ast: Área del pico del Estándar.

pst: Peso del Estándar en mg.

pm: Peso de la muestra en mg.

Títst: Título del Estándar en % sobre droga tal cual.

Fdil: Factor de dilución

Cct: Contenido teórico de Atorvastatina/Comp.

Ppm: Peso promedio.

Fc: Factor de corrección molecular de Atorvastatina cálcica a Atorvastatina base (0,9670)

Criterio de aceptación:

-Cada comprimido deberá contener entre 90% y el 110% del valor declarado de Ezetimiba (Entre 9,0 mg y 11,0 mg de Ezetimiba/comp)

Valor Teórico: 10 mg de Ezetimiba/comp.

-Cada comprimido deberá contener entre 90% y el 110% del valor declarado de Atorvastatina (Entre 18,0 mg y 22,0 mg Atorvastatina/comp)

Valor Teórico: 20 mg de Atorvastatina/comp.

-Controles Microbiológicos: Control Higiénico

-Solución reguladora:

Solución reguladora de fosfato pH 7,2: Transferir 34 g de fosfato monobásico de potasio a un vaso precipitado o probeta de 1 litro y disolver en aproximadamente 900 ml de agua destilada, desmineralizada o purificada. Ajustar a pH 7,2 ± 0,1 utilizando una solución de NaOH y completar a volumen con agua purificada y esterilizar.

Almacenar a una temperatura de 2 a 8 °C. El mismo tendrá un vencimiento de 6 meses. Al momento de uso, diluir esta solución con agua purificada en una proporción de 1 en 800, agregarle polisorbato 80 al 5,0 %, fraccionar y esterilizar.

-Muestreo y preparación del homogenato:

Tomar 10 g de un pool representativo de la muestra molida a ensayar, pudiéndose preparar el mismo en recipientes estériles y transferirlos a 90 ml de la solución reguladora de fosfato pH 7,2 con 5 % de polisorbato 80 (dilución 1/10). La homogeneización de la muestra se realiza según las características propias de la misma. Se puede favorecer la homogeneización utilizando agitación manual, agitación mecánica por un tiempo entre 10 a 20 minutos, moliendo la muestra con un mortero estéril antes de preparar el homogenato o por calentamiento en baño termostático a una temperatura no mayor a 40 °C y por no más de 30 minutos. Verificar en todos los casos la disgregación total de la muestra. La muestra así preparada no debe dejarse más de 30 minutos antes de proseguir con el ensayo.

Recuento de microorganismos aeróbicos totales:

Método de siembra en profundidad:

Transferir 1 ml del homogenato a una placa de Petri estéril y agregar rápidamente a cada placa entre 15 y 20 ml de Agar Digerido de Caseína-Soja previamente fundido y enfriado a 40-45 °C. Tapar las placas de Petri, homogeneizar la muestra con el agar por rotación de las placas en 8 y dejar solidificar a temperatura ambiente. Invertir las placas de Petri e incubar durante 3 a 5 días a 30-35°C. El ensayo se realiza por duplicado. Luego de la incubación, examinar las placas para ver si hubo desarrollo. Contar el número de colonias y expresar el promedio para las dos placas en términos del número de unidades formadoras de colonias por g.

Recuento de Hongos y Levaduras:

Método de siembra en profundidad:

Transferir 1 ml de homogenato a una placa de Petri estéril y agregar rápidamente a cada placa entre 15 y 20 ml de Agar Dextrosa- Sabouraud con cloranfenicol previamente fundido y enfriado a 45 °C. Tapar las placas de Petri, homogeneizar la muestra con el agar por rotación de las placas en 8 y dejar solidificar a temperatura ambiente. Invertir las placas de Petri e incubar durante 5 a 7 días a 20-25 °C. El ensayo se realiza por duplicado. Luego de la incubación, examinar las placas para ver si hubo desarrollo. Contar el número de colonias y expresar el promedio para las dos placas en términos del número de unidades formadoras de colonias por g.

Ensayo para *Escherichia coli*:

Preparar el homogenato y transferir 10 ml (la cantidad correspondiente a 1 g) a un frasco con 90 ml de Caldo Digerido de Soja (TSB) con polisorbato 80 al 5,0 %. Mezclar e incubar a una temperatura de 30-35 °C durante un período de 18 a 24 horas. Luego de la incubación subcultivar en una placa de Agar Mac Conkey a una temperatura de 30-35 °C durante un período de 18 a 72 horas.

De observarse desarrollo, se confirma mediante pruebas de identificación (Coloración de Gram, TSI ac/ac con gas, indol +, oxidasa -, fermentador de lactosa a 44 °C, etc).

Características morfológicas de *E. coli* en agar Mac Conkey.

<i>Coloración de Gram</i>	<i>Características morfológicas de las colonias.</i>
Bacilos negativos (cocobacilos)	Fucsia con un halo de precipitación del mismo color.

El producto cumple con la prueba si no se desarrollan colonias o si los resultados de las pruebas de identificación son negativos.

Ensayo para *Staphylococcus aureus*:

Preparar el homogenato y transferir 10 ml (la cantidad correspondiente a 1 g) a un frasco con 90 ml de Caldo Digerido de Soja (TSB) con polisorbato 80 al 5,0 %. Mezclar e incubar a una temperatura de 30-35 °C durante un período de 18 a 24 horas. Luego de la incubación subcultivar en una placa de Agar Manitol Salado a una temperatura de 30-35 °C durante un período de 18 a 72 horas.

El crecimiento de colonias indica la posible presencia de *S. aureus*. Esto se confirma mediante pruebas de identificación (Coloración de gram, catalasa +, coagulasa +, DNAsa +).

Características morfológicas de *Staphylococcus aureus* en medio selectivos.

<i>Medio selectivo</i>	<i>Características morfológicas de las colonias</i>	<i>Coloración de Gram</i>
Agar Manitol-Salado	Blancas o amarillas con halos amarillos	Cocos positivos

El producto cumple con la prueba si no se desarrollan colonias o si los resultados de las pruebas de identificación son negativos.

Criterios de aceptación:

Recuento de microorganismos aerobios totales: $\leq 10^3$ UFC/ g.

Recuento de hongos filamentosos y levaduras: $\leq 10^2$ UFC/ g.

Staphylococcus aureus: Ausencia en 1 g

Escherichia coli: Ausencia en 1 g



ROSSI Mabel Teresa
CUIL 27108892558



Denver Farma SA
CUIT 33629282659
Directorio



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

LIPOSTOP® PLUS
Atorvastatina 10 mg/ Ezetimiba 10 mg
Atorvastatina 20 mg/ Ezetimiba 10 mg

Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

-Cada comprimido de LIPOSTOP® PLUS 10/10 contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica trihidrato) 10 mg
Ezetimiba 10 mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina PH 200, Lauril sulfato de sodio, Lactosa monohidrato CD, Almidón glicolato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Povidona K30, Estearil fumarato de sodio, c.s.

-Cada comprimido de LIPOSTOP® PLUS 20/10 contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica trihidrato) 20 mg
Ezetimiba 10 mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina PH 200, Lauril sulfato de sodio, Lactosa monohidrato CD, Almidón glicolato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Povidona K30, Estearil fumarato de sodio, c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Hipolipemiente.

Código ATC: C10BA05

INDICACIONES

LIPOSTOP® PLUS, cuyos principios activos son Atorvastatina y Ezetimiba, se encuentra indicado, asociado a una dieta reducida en grasas, para disminuir las concentraciones séricas del colesterol total (C-total), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), apolipoproteína B (apo B), triglicéridos (TG) y colesterol de las lipoproteínas diferentes de las de alta densidad (colesterol no HDL), así como para aumentar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en pacientes con hipercolesterolemia primaria heterocigótica familiar y no familiar (Fredrickson Tipo IIa) o con hiperlipidemia mixta (Fredrickson Tipo IIb), y para la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares.

En pacientes adultos con o sin evidencia de enfermedad coronaria, pero con múltiples factores de riesgo tales como edad, tabaquismo, hipertensión, HDL colesterol disminuido o historia familiar de enfermedad coronaria temprana, Atorvastatina se encuentra indicado para:

- reducir el riesgo de infarto de miocardio,
- reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares,
- reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina

En pacientes diabéticos tipo II sin evidencias clínicas de enfermedad coronaria pero con múltiples factores de riesgo tales como retinopatía, albuminuria, tabaquismo o hipertensión, Atorvastatina se encuentra indicado para:

- reducir el riesgo de infarto de miocardio,
- reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares.

La combinación de atorvastatina con ezetimiba no ha demostrado hasta el presente ser más eficaz que la monoterapia con atorvastatina para reducir la probabilidad de sufrir un ataque cardíaco.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

ATORVASTATINA



DENVER FARMA

La Atorvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan a través del flujo sanguíneo como parte de complejos de lipoproteínas.

Mediante la ultracentrifugación, estos complejos se dividen en fracciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad), IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (lipoproteínas de baja densidad) y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Los TG y el colesterol son incorporados en el hígado a las VLDL y liberados en el plasma para distribuirse en los tejidos periféricos. Las LDL se forman a partir de las VLDL y son catabolizadas principalmente a través del receptor LDL de alta afinidad.

Estudios clínicos y patológicos demuestran que los niveles plasmáticos elevados de Colesterol total (C-total), LDL-colesterol (LDL-C) y apo B promueven la aterosclerosis humana y son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, mientras que los niveles incrementados de HDL-colesterol (HDL-C) están asociados con una disminución del riesgo cardiovascular. En modelos animales, Atorvastatina reduce los niveles de colesterol en el plasma y los niveles de lipoproteínas como resultado de la inhibición de la HMG-CoA reductasa y de la síntesis del colesterol en el hígado, junto con el incremento del número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular para aumentar la captación y catabolismo de LDL. Atorvastatina también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. Atorvastatina reduce el LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. Una variedad de estudios clínicos han demostrado que niveles elevados de C-total, LDL-C y apo B (un complejo de membrana para LDL-C) promueven la aterosclerosis en humanos. De igual modo, niveles disminuidos de HDL-C y su complejo transportador apolipoproteína A-1 (apo A) están asociados con el desarrollo de aterosclerosis. Investigaciones epidemiológicas han establecido que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular varían directamente con el nivel de C-total, LDL-C, y en forma inversa con el nivel de HDL-C. Las lipoproteínas ricas en colesterol y triglicéridos, incluyendo las VLDL, las IDL y remanentes, también pueden producir aterosclerosis. Los triglicéridos elevados en el plasma se encuentran a menudo asociados con bajos niveles de HDL-C y elevación de la concentración de pequeñas partículas LDL, así como también vinculados con otros factores de riesgo metabólicos para el desarrollo de enfermedad coronaria.

Atorvastatina reduce el C-total, LDL-C y apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota, formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. Atorvastatina también reduce el VLDL-C y los TG, y produce aumentos variables de HDL-C y apo A. Atorvastatina reduce el C-Total, LDL-C, VLDL-C, apo B, TG y colesterol no-HDL y aumenta el HDL-C en pacientes con hipertrigliceridemia aislada. Atorvastatina reduce el IDL-C (colesterol de lipoproteínas de densidad intermedia) en pacientes con disbetalipoproteinemia.

EZETIMIBA

Ezetimiba es un compuesto reductor de lípidos que inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol y fitoesteroides relacionados. Ezetimiba actúa a nivel del borde en cepillo de la célula epitelial entérica del intestino delgado disminuyendo tanto la llegada del colesterol al hígado como sus reservas, también aumenta la depuración del colesterol en la sangre. En estudios realizados en animales, Ezetimiba inhibió la absorción de C14 colesterol sin interferir sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol y vitaminas solubles (A y D). En ensayos clínicos Ezetimiba inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54 % en comparación con el placebo. En estudios clínicos se ha demostrado que Ezetimiba reduce el CT, LDL-C, TG y apo B, incrementando al mismo tiempo las HDL en pacientes con hipercolesterolemia. La inhibición de la absorción del colesterol intestinal producida por Ezetimiba sumada a la disminución de la síntesis de colesterol en el hígado por los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), constituyen mecanismos de acción complementarios que proveen una reducción adicional del colesterol sérico. La administración conjunta de Ezetimiba y una estatina disminuye los niveles de CT, LDL-C, apo B y TG e incrementa el HDL-C, con una eficacia superior a la obtenida con cada droga administrada por separado. No se ha establecido el efecto del Ezetimiba sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, tanto administrado solo como en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Propiedades Farmacocinéticas

ATORVASTATINA



Atorvastatina es farmacológicamente activo en humanos, al igual que algunos de sus metabolitos. El hígado es el sitio primario de acción y el sitio principal de la síntesis del colesterol y del clearance de LDL. La dosis de la droga, más que su concentración sistémica, se correlaciona con la reducción LDL-C. La individualización de la dosis de la droga debe estar basada en la respuesta terapéutica.

Absorción: Atorvastatina es absorbido rápidamente en el tubo digestivo, alcanzando la concentración plasmática pico en una a dos horas después de la administración oral. El porcentaje de absorción aumenta en proporción con la dosis de Atorvastatin. La biodisponibilidad absoluta de Atorvastatina (droga madre) es de aproximadamente 12 % y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente el 30 %. La baja disponibilidad sistémica es atribuida al clearance presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o metabolismo de primer paso hepático. Aun cuando los alimentos disminuyen el alcance y grado de absorción de la droga en un 25 % y 9 % respectivamente, cuando éstos se miden por medio de la Cmax y AUC, la reducción del C-LDL es similar cuando Atorvastatina se administra junto con las comidas o alejado de ellas.

Las concentraciones de Atorvastatina en plasma son menores (aproximadamente un 30 % para Cmax y AUC) después de la administración nocturna de la droga si se la compara con la administración por la mañana. No obstante, la reducción LDL-C es la misma sin tomar en cuenta el momento del día en que se administra la droga (ver Posología-Modo de Administración).

Distribución: El volumen medio de distribución de Atorvastatina es de aproximadamente 565 litros. Atorvastatin se encuentra en menos del 98 % ligado a las proteínas plasmáticas. Una relación sangre-plasma de aproximadamente 0.25 indica una penetración pobre de la droga en los glóbulos rojos. Basado en observaciones en ratas, Atorvastatina probablemente podría ser excretado en la leche en seres humanos.

Metabolismo: Atorvastatina es metabolizado en forma extensiva en derivados orto y parahidroxilados y en varios productos beta-oxidantes. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la de la Atorvastatina. Aproximadamente un 70 % de la actividad inhibitoria circulante de la HMG-CoA reductasa es atribuida a los metabolitos activos. Estudios in vitro sugieren la importancia del metabolismo de Atorvastatina mediante el citocromo P450 3A4, consistente con concentraciones aumentadas en plasma después de la coadministración con Eritromicina, un inhibidor conocido de esta isoenzima. En animales, el metabolito orto-hidroxi experimenta una posterior glucoronización.

Excreción: Atorvastatina y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis después del metabolismo hepático y/o extrahepático, no obstante no parece haber recirculación enterohepática. En humanos, el periodo de vida media de eliminación de Atorvastatina en plasma es aproximadamente de 14 horas, pero el periodo de vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2 % de una dosis de Atorvastatina es recuperada en la orina después de la administración oral.

Poblaciones especiales

-Ancianos: las concentraciones de Atorvastatina en plasma son mayores en pacientes sanos de edad avanzada (edad mayor o igual a 65 años) que en los adultos jóvenes (aproximadamente un 40 % para Cmax y un 30 % para AUC). La reducción LDL-C es comparable con la observada en poblaciones de pacientes jóvenes a quienes se administró igual dosis de Atorvastatina.

-Género: en mujeres, las concentraciones en plasma de Atorvastatina difieren de aquellas observadas en hombres (aproximadamente 20 % mayores para Cmax y 10 % menores para AUC); no obstante, no existe diferencia clínicamente significativa en la reducción de LDL-C entre hombres y mujeres.

-Insuficiencia renal: la insuficiencia renal no tiene influencia sobre las concentraciones en plasma o en la reducción de LDL-C por Atorvastatina; de este modo; el ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal no es necesaria. No se espera que la hemodiálisis aumente en forma significativa el clearance de Atorvastatina debido a la fuerte ligadura proteica de la droga.

-Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática alcohólica crónica las concentraciones en plasma de Atorvastatina se encuentran marcadamente aumentadas. La Cmax y la AUC son cuatro veces mayores en pacientes con enfermedad Child-Pugh A. En pacientes con la enfermedad Child-Pugh B la Cmax aumenta aproximadamente 16 veces y la AUC aumenta 11 veces (ver Contraindicaciones).



DENVER FARMA

EZETIMIBA

Absorción: Tras la administración por vía oral, Ezetimiba es absorbido rápidamente y transformado extensamente por conjugación en un glucurónido fenólico con actividad farmacológica (glucurónido de Ezetimiba). El glucurónido de Ezetimiba alcanza el promedio de concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) en una a dos horas y Ezetimiba en cuatro a doce horas. La administración concomitante de alimentos (con grasas o sin grasas) no tiene ningún efecto sobre la biodisponibilidad del Ezetimiba administrada por vía oral en forma de comprimidos.

Distribución: Se une a las proteínas plasmáticas humanas el 99.7 % de Ezetimiba y el 88 – 92 % del glucurónido de Ezetimiba.

Metabolismo: Ezetimiba es metabolizada principalmente en el intestino delgado y en el hígado por conjugación con el ácido glucurónico (una reacción de la fase II) y después es excretado con la bilis. En todas las especies estudiadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). Ezetimiba y el glucurónido de Ezetimiba son las principales formas del fármaco que se detectan en el plasma, constituyendo el 10 – 20 % y 80 – 90% respectivamente, del total en el plasma. Ambas formas son eliminadas lentamente, con indicios de una recirculación enterohepática significativa. La vida media de Ezetimiba y su glucurónido es de 22 horas aproximadamente.

Eliminación: Tras la administración oral de 20 mg de ¹⁴C-Ezetimiba, la Ezetimiba total representó aproximadamente 93% de la reactividad total en el plasma. En un periodo de diez días se recuperó aproximadamente 78 % de la reactividad en las heces y 11 % en la orina. A las 48 horas, no hubo radioactividad detectable en el plasma.

Poblaciones especiales

-Niños: En un estudio en el que durante 7 días se administró 10 mg/día de Ezetimiba, la absorción y metabolismo fueron similares en adolescentes (10 a 18 años) y los adultos. No hay diferencias farmacocinéticas entre los adolescentes y los adultos. No hay datos farmacocinéticos disponibles en niños menores de 10 años. La experiencia clínica en pacientes de 10 a 18 años se ha limitado a pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica o con sitosterolemia.

-Ancianos: Las concentraciones plasmáticas de Ezetimiba total son aproximadamente el doble en los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) que en pacientes más jóvenes (de 18 a 45 años). La disminución del LDL-C y el perfil de seguridad son similares en los de edad avanzada y en los jóvenes tratados con Ezetimiba, por lo que no es necesario hacer ajustes de la dosificación.

-Insuficiencia hepática: Después de una única dosis de 10 mg de Ezetimiba, el promedio del área bajo la curva (AUC) de Ezetimiba total fue aproximadamente 1.7 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6) que en los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a Ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o intensa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9), no se recomienda tratar con Ezetimiba a estos pacientes (ver Posología – Modo de administración, Contraindicaciones).

-Insuficiencia renal: Después de una única dosis de 10 mg de Ezetimiba en pacientes con enfermedad renal grave (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min/1.73m²), el promedio de AUC de Ezetimiba total fue aproximadamente 1.5 veces mayor que en sujetos sanos. Ese resultado no se considera clínicamente importante. No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con deterioro renal.

-Género: Las concentraciones plasmáticas de Ezetimiba total son ligeramente mayores (menos de 20%) en las mujeres que en los hombres. La disminución del LDL-C y el perfil de seguridad son similares en los hombres y en las mujeres tratados con Ezetimiba, por lo que no es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación según el sexo del paciente.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia mixta

Durante el tratamiento con LIPOSTOP® PLUS el paciente deberá realizar una dieta estándar para disminuir el colesterol. La dosis de Atorvastatina más Ezetimiba deberá ajustarse individualmente de acuerdo a los niveles basales de LDL-C, las metas recomendadas en las guías internacionales, y la respuesta terapéutica del paciente. Se aconseja tomar una única dosis diaria por la noche con o sin alimentos.



DENVER FARMA

La dosis inicial usualmente recomendada es de un comprimido recubierto por día de LIPOSTOP® PLUS 10/10 (Atorvastatina 10 mg- Ezetimiba 10 mg). En aquellos casos en que la dosis inicial recomendada resulte insuficiente y se necesite una disminución más acentuada del LDL-C se puede indicar un comprimido diario de LIPOSTOP® PLUS 20/10 (Atorvastatina 20 mg – Ezetimiba 10 mg). Se puede considerar iniciar el tratamiento con un comprimido diario de LIPOSTOP® PLUS 20/10 en los pacientes que requieran una reducción del LDL-C superior al 55 % del valor basal pre-tratamiento. En cualquier caso, la dosis máxima recomendada de LIPOSTOP® PLUS 10/10 o LIPOSTOP® PLUS 20/10 es de 1 comprimido por día.

Después del inicio y/o titulación de posología, los niveles de lípidos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas siguientes y se debe ajustar la dosis en función de los resultados obtenidos.

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

-Empleo en pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa ((puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

-Empleo en pacientes con deterioro de la función renal: La enfermedad renal leve a moderada no requiere modificación de las dosis de Atorvastatina ni de Ezetimiba. Si se considera necesario tratar a pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min/1.72m²), las dosis diarias mayores a 10 mg de Atorvastatina y 10 mg de Ezetimiba deben emplearse con precaución.

-Administración conjunta con otros medicamentos:

LIPOSTOP® PLUS se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de la dosis de un secuestrante de ácidos biliares. En los pacientes que estén tomando Ciclosporina o Ácido Nicotínico en dosis de 1 gramo o más al día, la dosificación de LIPOSTOP® PLUS no debe ser mayor de 10/10 mg/día. En los pacientes que estén tomando Amiodarona o Verapamil, la dosificación de LIPOSTOP® PLUS no debe ser mayor de 20/10 mg/día.

Hipercolesterolemia homocigota familiar

La dosis máxima de Ezetimiba en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 10 mg/día y la dosis de Atorvastatina es de 10 a 80 mg/día. LIPOSTOP® PLUS 10/10 ó 20/10 puede ser administrado como un complemento de otros tratamientos para reducir el colesterol en estos pacientes (por ej. aféresis de LDL), o si tales tratamientos no estuvieron disponibles.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Enfermedad hepática activa o aumento persistente e inexplicable de las transaminasas séricas que exceden 3 veces el límite máximo normal.

Embarazo y lactancia: Dado que los inhibidores de HMG-CoA reductasa, como Atorvastatina, disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas que derivan del colesterol, estas drogas pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. Por lo tanto, los inhibidores de HMG-CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo y lactancia. No deberá administrarse LIPOSTOP® PLUS en mujeres en edad fértil con potencial de embarazo que no usen un método anticonceptivo apropiado. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, la terapia debe interrumpirse y se le debe informar a la paciente sobre los riesgos potenciales que corre el feto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

-Prevención de accidentes cerebrovasculares por reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL): En un análisis post-hoc de los subtipos de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes sin enfermedad coronaria que sufrieron un accidente cerebrovascular reciente o accidente isquémico transitorio, hubo una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en pacientes que iniciaron Atorvastatina 80 mg en comparación con el placebo. El aumento del riesgo se observó sobre todo en pacientes con ACV hemorrágico previo o infarto lacunar al inicio del estudio. Para los pacientes con ACV hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance de riesgos y beneficios de Atorvastatina 80



DENVER FARMA

mg es incierto y el riesgo potencial de accidente cerebrovascular hemorrágico se debe considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento.

-Miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM): Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clínicamente por la persistente debilidad de músculos proximales y elevada fosfocreatinquinasa sérica, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

-Miopatía y rabdomiólisis: Los estudios realizados con Ezetimiba asociado a estatinas no han demostrado una incidencia mayor de miopatía o rabdomiólisis en relación con lo observado con las estatinas administradas como monoterapia. Este medicamento debe prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición a la rabdomiólisis. El nivel de CPK debe medirse antes de iniciar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- historia previa de toxicidad muscular con estatina o fibrato
- historia previa de enfermedad hepática y/o cuando se consume alcohol
- en personas de edad avanzada (edad > de 70 años), la necesidad de tal medida debe ser considerada de acuerdo con la presencia de otros factores predisponentes para rabdomiólisis
- situaciones en las que se puede producir un aumento de los niveles plasmáticos de Atorvastatina o Ezetimiba, como interacciones medicamentosas (ver interacción con otros medicamentos) y poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas.

En tales situaciones, el riesgo del tratamiento debe ser considerado en relación con un posible beneficio y se recomienda seguimiento clínico. Si los niveles de CPK están significativamente elevados (> 5 veces el LSN) previo al inicio, no se debe iniciar el tratamiento.

Los niveles de CPK no deben ser medidos luego de realizar ejercicio intenso o en presencia de algún otro factor alternativo que signifique una dificultad en la interpretación de los resultados de dicho dosaje. En el caso de que los niveles de CPK están significativamente elevados (> 5 veces el LSN), la medición deberá repetirse entre 5 y 7 días después para confirmar el resultado.

En ensayos clínicos no se observó un exceso en la incidencia de miopatía o rabdomiólisis asociados al uso de Ezetimiba en comparación con el grupo control recibiendo placebo o bien un inhibidor de la HMG-CoA reductasa solo. En ensayos clínicos, la incidencia de una elevación de la CPK mayor a 10 veces el límite superior normal fue 0.2% para el Ezetimiba versus 0.1% para el placebo y 0.1% para la combinación Ezetimiba más inhibidor de la HMG-CoA reductasa versus 0.4% para el inhibidor de la HMG-CoA reductasa solo.

Atorvastatina, al igual que otras estatinas, ocasionalmente puede causar miopatía manifestada a través de síntomas tales como dolor muscular, aumento de la sensibilidad y debilidad muscular con aumento en los valores de CPK mayor a 10 veces su valor normal. La miopatía puede tomar a veces la forma de rabdomiólisis que puede o no cursar con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria; raramente han sucedido casos fatales. El riesgo de miopatía se incrementa con el aumento de los niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma.

El uso concomitante de Atorvastatina con las siguientes drogas incrementa el riesgo de miopatía y rabdomiólisis:

- inhibidores potentes del CYP3A4: ciclosporina, itraconazol, ketaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, nefazodona, o cantidades elevadas de jugo de pomelo (más de 950 ml por día), particularmente cuando utilicen dosis elevadas de Atorvastatina.
- Gemfibrozil: particularmente cuando se utilicen dosis elevadas de Atorvastatina.
- Otras drogas reductoras de los lípidos (otros fibratos o niacina a dosis > 1gr/día), que pueden causar miopatía cuando se las administra solas.
- Danazol: particularmente con dosis elevadas de Atorvastatina.

Consecuentemente:

1. El uso concomitante de Atorvastatina más Ezetimiba con ciclosporina, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, nefazodona, o cantidades elevadas de jugo de pomelo (más de 950 ml por día) debe ser

- evitado. Si el tratamiento con itraconazol, ketaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina no puede ser evitado se deberá suspender el tratamiento con Atorvastatina durante el tiempo que dure la terapéutica antiinfecciosa. El tratamiento concomitante con medicamentos que tengan un efecto inhibitorio potente sobre el CYP3A4 a dosis terapéuticas debería ser evitado.
2. El riesgo de miopatía se encuentra aumentado cuando se administra Atorvastatina junto con gemfibrozil u otros fibratos, por lo tanto no se deberá asociar con estas drogas el tratamiento combinado con Atorvastatina y Ezetimiba.
 3. Se deberá tener cuidado cuando se prescriban dosis mayores a 1 g/día de niacina junto con la combinación Atorvastatina-Ezetimiba para el tratamiento de las dislipidemias, ya que la niacina puede causar miositis cuando se la administra sola a las dosis mencionadas. El beneficio potencial sobre el nivel de lípidos deberá ser cuidadosamente establecido antes de asumir el riesgo de asociar Atorvastatina-Ezetimiba con niacina.
 4. No se deberán administrar dosis superiores a los 10 mg de Atorvastatina en pacientes tratados crónicamente con ciclosporina o danazol. Los beneficios de la asociación de Atorvastatina-Ezetimiba con dichas drogas deberán ser cuidadosamente establecidos antes de asumir el riesgo que implica la asociación.
 5. Se le debe advertir a los pacientes que deben informar de inmediato dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, particularmente si son acompañados de malestar o fiebre. La presencia de estos síntomas o de determinaciones de fosfocreatinquinasa (CPK) 10 veces mayores al valor normal, definen la presencia de miopatía. La terapia con Atorvastatina debe interrumpirse si los niveles elevados de CPK persisten o se sospecha o diagnostica miopatía. Los cuadros de miopatía revierten con la suspensión del tratamiento en la mayoría de los casos. Deben realizarse dosajes periódicos de CPK, al inicio del tratamiento y como seguimiento de los pacientes que presentan valores elevados, aunque no hay seguridad de que tal monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa.
 6. Muchos de los pacientes que han desarrollado rhabdomiólisis estando tratados con Atorvastatina presentaban antecedentes de enfermedades complicadas, incluyendo insuficiencia renal secundaria a diabetes a larga data. Este grupo de pacientes amerita un seguimiento muy cercano. La terapia con Atorvastatina-Ezetimiba deberá ser discontinuada temporariamente en pacientes en los que se planea realizar una cirugía mayor, o cuando sobrevenga alguna condición médica o quirúrgica grave.

-Musculoesqueléticas: en ensayos clínicos no se observó un exceso en la incidencia de miopatía o rhabdomiólisis asociadas con el uso de Ezetimiba en comparación con el grupo control recibiendo placebo o bien un inhibidor de la HMG-CoA reductasa solo. En ensayos clínicos la incidencia de una elevación de la CPK mayor a 10 veces el límite superior normal fue 0.2% para el Ezetimiba versus 0.1% para el placebo y 0.1% para la combinación Ezetimiba más inhibidor de la HMG-CoA reductasa versus 0.4% para el inhibidor de la HMG-CoA reductasa solo.

-Enzimas hepáticas: Los inhibidores de HMG-CoA reductasa, al igual que algunas otras terapias para reducir el colesterol, se han asociado con anomalías bioquímicas de la función hepática. Las elevaciones persistentes de las transaminasas séricas (> 3 veces el límite superior de lo normal (LSN) que ocurrieron en 2 o más ocasiones) aparecieron en el 0.7% de los pacientes que recibieron Atorvastatina en ensayos clínicos. La incidencia de estas anomalías fue de 0.2%, 0.2%, 0.6% y 2.3% para 10, 20, 40 y 80 mg respectivamente. En los ensayos clínicos un paciente desarrolló ictericia. Las anomalías en las pruebas de función hepática en otros pacientes no se asociaron con ictericia ni con otros signos ni síntomas clínicos. Cuando se disminuyó la dosis, se interrumpió o discontinuó la droga, los niveles de transaminasas volvieron a los valores del pretratamiento o similares sin secuelas. 18 de 30 pacientes con elevaciones persistentes de las pruebas de función hepática continuaron el tratamiento con una dosis reducida de Atorvastatina. Se recomienda que las pruebas de la función hepática se realicen antes de iniciar el tratamiento, a las 12 semanas después de la iniciación de la terapia, y antes de cualquier incremento de la dosis y periódicamente después de la misma (por ej. cada 6 meses). Los cambios de las enzimas hepáticas ocurren especialmente en los primeros 3 meses del tratamiento con Atorvastatina. Los pacientes que desarrollan un aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitoreados hasta que se resuelven las anomalías.



DENVER FARMA

Si se produce un aumento persistente, > a 3 veces el LSN, de las enzimas alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST), se recomienda una reducción de la dosis o el abandono de Atorvastatina. Atorvastatina debe usarse con cuidado en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o poseen antecedentes de enfermedades hepáticas. La enfermedad hepática activa o las elevaciones de transaminasas inexplicables son contraindicaciones para el uso de Atorvastatina (ver Contraindicaciones).

En pacientes medicados con Ezetimiba y una estatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales). Estas elevaciones de las transaminasas fueron por lo general asintomáticas, no asociadas con colestasis y volvieron a valores normales después de discontinuada la terapia o con la continuación del tratamiento. Cuando Ezetimiba es coadministrado con un inhibidor HMG-CoA reductasa, se deben realizar pruebas de función hepática al comienzo de la terapia y conforme a las recomendaciones del inhibidor HMG-CoA reductasa. Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada al Ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa no se recomienda tratar con Ezetimiba a estos pacientes.

-Función endocrina: Los inhibidores del HMG-CoA reductasa interfieren con la síntesis de colesterol y teóricamente, pueden atenuar la producción de esteroides adrenal y/o gonadal. Estudios clínicos han demostrado que Atorvastatina no reduce la concentración de cortisol en plasma basal o deteriora la reserva adrenal. Los efectos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados en un número adecuado de pacientes. Se desconocen los efectos, si los hubiere, sobre el eje pituitario-gonadal en mujeres durante la premenopausia. Se debe prestar atención si se administra en forma concomitante un inhibidor de la reductasa HMG-CoA con drogas que pueden disminuir los niveles o actividad de las hormonas esteroideas endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

-Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio: La coadministración de Atorvastatina y Ezetimiba, puede producir aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas ALT y AST al triple o más del límite superior normal, de manera consecutiva. Estos aumentos atribuidos al Atorvastatina fueron generalmente asintomáticos, no se asociaron con colestasis, y cesaron al suspender o al continuar el tratamiento. También pueden observarse aumento de la CPK a diez o más veces el límite superior de los valores normales, atribuido también al Atorvastatina y que ceden al suprimir el tratamiento.

-Enfermedad pulmonar intersticial: Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial se han reportado con algunas estatinas, especialmente con el tratamiento a largo plazo (ver Reacciones Adversas). La presentación clínica puede incluir disnea, tos no productiva y deterioro general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, la terapia con estatinas debe interrumpirse.

-Diabetes mellitus: Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, incrementan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de desarrollar diabetes, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual es necesario en algunos casos el tratamiento específico de la diabetes.

Este riesgo, sin embargo, se ve sobrepasado por la reducción en el riesgo cardiovascular con estatinas y por lo tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento. Los pacientes con riesgo (glucemia 100 a 125 mg/dL, IMC > 30, triglicéridos elevados, hipertensión arterial) deben ser monitoreados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

-Lactosa: El producto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se ha demostrado interacción farmacocinética de importancia al administrar conjuntamente Atorvastatina y Ezetimiba. No se ha observado ninguna interacción clínica de importancia entre Ezetimiba y medicamentos que son metabolizados por los citocromos P-450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la acetiltransferasa. Atorvastatina es metabolizado por CYP3A4, pero no inhibe su actividad, por lo tanto no es de esperar que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El uso concomitante de Atorvastatina con las siguientes drogas inhibitoras potentes del CYP3A4 incrementa el riesgo de miopatía y



rabdomiólisis: ciclosporina, itraconazol, ketaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), nefazodona o cantidades elevadas de jugo de pomelo (más de 950 ml por día) (Ver Advertencias y Precauciones).

La asociación de Atorvastatina y Ezetimiba con otras drogas hipolipemiantes que pueden causar miopatía incrementa el riesgo de padecer dicha patología. El uso conjunto con gemfibrozil, y en menor medida con otros fibratos o niacina a dosis mayores a 1 g/día, incrementa el riesgo de miopatía (Ver Advertencias y Precauciones).

Información a pacientes: Se le debe advertir a los pacientes que deben informar de inmediato dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad muscular, particularmente si son acompañados de malestar o fiebre.

La coadministración de Ezetimiba no demostró efectos sobre la farmacocinética de la dapsona, el dextrometorfano, la digoxina, los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), la glipicida, la tolbutamida, el midazolam o la warfarina.

-Colestiramina: en pacientes hipercolesterolémicos la administración concomitante de colestiramina (4 g dos veces por día) disminuyó el valor promedio del área bajo la curva del Ezetimiba total y del Ezetimiba en aproximadamente 55 y 80% respectivamente. El efecto aditivo de reducción del LDL-C consecutivo a la administración de Ezetimiba con colestiramina puede verse disminuido como resultado de esta interacción.

-Ciclosporina: debe tenerse precaución con la administración de Ezetimiba en pacientes tratados con ciclosporina, ya que esta última droga incrementa significativamente la exposición al Ezetimiba, sobre todos en pacientes con insuficiencia renal. Los niveles de Ezetimiba total se incrementaron 12 veces en una paciente con trasplante renal que recibía múltiples fármacos incluyendo ciclosporina. Los pacientes que reciban conjuntamente Ezetimiba y ciclosporina deben ser cuidadosamente vigilados.

-Digoxina: Cuando se administraron en forma conjunta dosis múltiples de Atorvastatina y digoxina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en un estado estable aumentaron aproximadamente un 20%. Los pacientes que toman digoxina deben monitorearse en forma apropiada.

-Fibratos: la efectividad y seguridad de la administración de Atorvastatina y Ezetimiba conjuntamente con fibratos o ha sido establecida. Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol en la bilis, aumentando el riesgo de colelitiasis. En estudios experimentales el Ezetimiba incrementó la concentración del colesterol en la vesícula biliar, por lo que la administración concomitante de Ezetimiba con fibratos no es recomendable hasta que el paciente haya sido estudiado.

-Fenofibrato: en pacientes hipercolesterolémicos la administración concomitante de fenofibrato 200 mg/día incrementó los valores promedio de C_{max} y AUC del Ezetimiba total en un 64% y 48% respectivamente. En cambio la farmacocinética del fenofibrato no fue significativamente afectada por el Ezetimiba (10 mg/día).

-Gemfibrozil: en hombres adultos sanos la administración concomitante de 600 mg de gemfibrozil dos veces por día incrementó significativamente la biodisponibilidad oral del Ezetimiba 1.7 veces, mientras que el Ezetimiba 10 mg/día no afectó significativamente la biodisponibilidad del gemfibrozil.

-Warfarina: Atorvastatina y Ezetimiba no tuvieron efecto clínicamente significativo sobre el tiempo de protrombina cuando se administraron en forma conjunta a pacientes que estaban recibiendo tratamiento crónico con Warfarina.

-Antiácidos: Cuando Atorvastatina e hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio en suspensión se administró en forma conjunta, las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina disminuyeron aproximadamente un 35%. Sin embargo, no se alteró la reducción del LDL-C. En hombres adultos sanos dosis únicas de hidróxido de aluminio y magnesio carecieron de un efecto significativo sobre la biodisponibilidad oral (AUC) del Ezetimiba total, Ezetimiba-glucurónido o Ezetimiba. La C_{máx} del Ezetimiba total disminuyó un 30%:

-Antipirina: Dado que Atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otras drogas que se metabolizan a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

-Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina disminuyen aproximadamente un 25% cuando se administran en forma conjunta colestipol y Atorvastatina. Sin embargo, la reducción



del LDL-C fue mayor cuando se administró en forma conjunta colestipol y Atorvastatina que cuando cualquiera de las drogas se administró sola.

-Cimetidina: las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y la reducción del LDL-C no se alteraron con la administración en forma conjunta de cimetidina. En hombres adultos sanos dosis repetidas de cimetidina 400 mg dos veces por día no produjeron un efecto significativo sobre la biodisponibilidad oral de Ezetimiba ni del Ezetimiba total.

-Eritromicina: En individuos sanos, las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina aumentaron aproximadamente un 40% con la administración en forma conjunta de Atorvastatina y eritromicina, un conocido inhibidor del citocromo P450 3A4 (ver Advertencias y Precauciones).

-Anticonceptivos orales: La administración en forma conjunta de Atorvastatina y un anticonceptivo oral aumentaron los valores de AUC para noretindrona y etinil estradiol en aproximadamente un 30% y un 20%. Estos incrementos deben ser considerados al seleccionar el anticonceptivo oral para una mujer que está recibiendo Atorvastatina. En mujeres adultas sanas la administración conjunta de Ezetimiba 10 mg/día con anticonceptivos orales no produjo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad del etinilestradiol o del levonorgestrel.

-Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción entre Atorvastatina y ácido fusídico. Al igual que con otras estatinas, eventos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes), se han reportado en la experiencia post-comercialización con Atorvastatina y ácido fusídico administrada conjuntamente. El mecanismo de esta interacción no se conoce. Atorvastatina no debe administrarse conjuntamente con ácido fusídico. En los pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. El paciente debe ser informado que debe acudir inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad. El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico de manera prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de que la administración conjunta de Atorvastatina y ácido fusídico sólo debe considerarse en una base de caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

-Inhibidores de las proteínas de transporte: Los inhibidores de las proteínas de transporte (por ejemplo, ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica de Atorvastatina. El efecto de la inhibición de los transportadores de la captación hepática de las concentraciones de Atorvastatina en hepatocitos es desconocido. Si la administración concomitante no puede evitarse, se recomienda una reducción de la dosis y el seguimiento clínico de eficacia.

-Derivados del ácido gemfibrozilo / fibrico: El uso de fibratos se asocia ocasionalmente con los eventos adversos musculares, incluyendo rabdomiólisis.

El riesgo de estos eventos puede aumentar con el uso concomitante de derivados de ácido fibrico y Atorvastatina. Si la administración concomitante no puede evitarse, debería emplearse la dosis más baja de Atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y los pacientes deben ser controlados adecuadamente.

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad

Atorvastatina: En un estudio sobre carcinogenicidad realizado por el lapso de 2 años en ratas en dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día, se encontraron dos tumores raros en el músculo en hembras tratadas con altas dosis: en una, un rabdomiosarcoma y, en la otra, un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor AUC (0-24) en plasma de aproximadamente 16 veces la exposición media de la droga en plasma de humanos después de una dosis oral de 80 mg. En los siguientes tests realizados con y sin activación metabólica, in vitro, Atorvastatina no fue mutagénico o clastogénico: test de Ames con *Salmonella typhimurium* y *escherichia coli*, la prueba de mutación prematura en las células del pulmón con hámsters de la China y el ensayo de aberración cromosómica en células del pulmón en hámster de la China. Atorvastatina fue negativo en el test in vivo del micronúcleo del ratón.

Ezetimiba: No se dispone de ningún dato clínico sobre la exposición a Ezetimiba durante la gestación. Cuando Ezetimiba se administró en combinación con Atorvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios realizados en ratas gestantes. En estudios experimentales en ratones y ratas no se observó un incremento de las incidencias de tumores con Ezetimiba. El Ezetimiba no demostró evidencia de acción mutagénica clastogénica o genotóxica. En estudios experimentales en ratas el Ezetimiba no afectó la fertilidad.



DENVER FARMA

Embarazo

Atorvastatina: Categoría X de embarazo (ver Contraindicaciones). No se ha establecido la seguridad de uso de Atorvastatina en las mujeres embarazadas. Se han comunicado anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El tratamiento materno con Atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, el cual es precursor de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de la terapia hipolipemiente durante el embarazo debería generar un bajo impacto en el riesgo a largo plazo con hipercolesterolemia. Por estas razones Atorvastatina no debe usarse en mujeres embarazadas o mujeres que busquen un embarazo. El tratamiento con Atorvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que esté determinado que la paciente no está embarazada (ver contraindicaciones).

Ezetimiba: Debido a la ausencia de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas se contraindica el uso de Ezetimiba durante la gestación.

Lactancia

Atorvastatina: Las crías de ratas en período de lactancia tuvieron niveles de droga en el plasma y en el hígado de 50% y 40%, respectivamente, de la que posee la leche de la madre. A causa de las posibles reacciones adversas en infantes en período de lactancia, las mujeres que toman Atorvastatina no deben amamantar (ver Contraindicaciones).

Ezetimiba: Debido a que no se conoce si el Ezetimiba es excretado en la leche materna humana se contraindica el uso de Ezetimiba durante la lactancia.

Uso pediátrico

Se carece de experiencia acerca de la eficacia y seguridad de Atorvastatina más Ezetimiba en pediatría.

Atorvastatina: La experiencia del tratamiento en niños se limita a las dosis de Atorvastatina hasta 80 mg durante 1 año en 8 pacientes pediátricos con hipercolesterolemia homocigota familiar (FH). Se informaron anomalías no clínicas o bioquímicas en estos pacientes. Ninguno de estos pacientes tenía menos de 9 años de edad.

Ezetimiba: la experiencia con Ezetimiba en la población pediátrica es limitada, por lo tanto no se recomienda el uso del fármaco en niños menores de 10 años.

REACCIONES ADVERSAS

ATORVASTATINA

Resumen del perfil de seguridad

En base a datos de ensayos clínicos controlados de Atorvastatina contra placebo de 16.066 sujetos (8755 Atorvastatina frente a 7311), durante un período medio de 53 semanas, 5,2% de los pacientes con Atorvastatina interrumpieron su participación debido a reacciones adversas en comparación con el 4,0% de los pacientes tratados con placebo. Sobre la base de datos de los estudios clínicos y la amplia experiencia post-comercialización, la lista siguiente representa el perfil de reacciones adversas de Atorvastatina.

Lista de las reacciones adversas

Las frecuencias estimadas de reacciones se clasifican de acuerdo a la siguiente clasificación: Frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1000$, $<1/100$); Raras ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); Muy raros ($\leq 1/10000$)

- Infecciones

Frecuentes: nasofaringitis

- Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia

- Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: reacciones alérgicas

Muy rara: anafilaxia

- Trastornos metabólicos y nutricionales

Frecuentes: hiperglucemia

Poco frecuentes: hipoglucemia, aumento de peso, anorexia

- Desórdenes psiquiátricos



DENVER FARMA

Poco frecuentes: pesadilla, insomnio

- *Trastornos del sistema nerviosa*

Frecuentes: dolor de cabeza

Poco frecuentes: mareo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia

Raras: neuropatía periférica

- *Trastornos oculares*

Poco frecuentes: visión borrosa

Raros: alteraciones visuales

- *Trastornos otorrinolaringológicos*

Frecuentes: Dolor faringolaringeo, epistaxis

Poco frecuentes: tinnitus

Muy raros: pérdida de la audición

- *Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes: constipación, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea

Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis

- *Trastornos hepatobiliares*

Poco frecuentes: hepatitis

Raras: colestasis

Muy raras: insuficiencia hepática

- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Poco frecuentes: urticaria, rash cutáneo, prurito, alopecia

Raras: edema angioneurótico, dermatitis bulloso incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón de las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuentes: dolor de cuello, fatiga muscular

Raras: miopatía, miositis, rabdomiólisis, tendinopatía, a veces complicada por la ruptura tendinosa

Frecuencia no conocida: miopatía necrotizante inmunomediada (ver Advertencias y precauciones)

- *Del aparato reproductor y trastornos mamarios*

Muy raras: ginecomastia

- *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Poco frecuentes: malestar general, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia.

- *Pruebas de Laboratorio*

Frecuente: prueba de función hepática anormal, fosfocreatinquinasa en sangre aumentada.

Infrecuente: Orina: glóbulos blancos.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los niveles de transaminasas séricas elevadas han sido reportados en pacientes tratados con Atorvastatin. Estos cambios fueron generalmente leves, transitorios y no requirieron la interrupción del tratamiento. Ocurrieron elevaciones de las transaminasas séricas clínicamente importantes (> 3 veces el LSN) en el 0.8% de los pacientes tratados con Atorvastatin. Estas elevaciones fueron relacionadas a la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

Se observaron niveles elevados de fosfocreatinquinasa sérica superiores a 3 veces el LSN en el 2,5% de los pacientes tratados con Atorvastatin, similar al observado en otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa en los ensayos clínicos. Niveles superiores a 10 veces el límite superior normal se produjeron en el 0.4% de los pacientes tratados con Atorvastatin.

Los siguientes eventos adversos han sido reportados con algunas estatinas:

- Disfunción sexual
- Depresión
- Los casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial se presentaron especialmente con el tratamiento a largo plazo.
- Diabetes mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa en sangre en ayunas ≥ 5.6 nmol/L, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, la historia de la hipertensión).



DENVER FARMA

EZETIMIBA

Ezetimiba es generalmente bien tolerado, tanto administrado solo como en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. La incidencia global de efectos adversos y de la tasa de discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos reportados con Ezetimiba es similar a las observadas con placebo.

Monoterapia: Los efectos adversos observados en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Ezetimiba y con una incidencia mayor que la del placebo en estudios controlados se describen en la siguiente tabla.

Efectos adversos clínicos ocurridos en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Ezetimiba y con una incidencia mayor a la del placebo independientemente de su causalidad.

Sistema corporal / Clase de órgano <i>Efecto adverso</i>	Placebo (%) n:795	Ezetimiba 10 mg (%) n:1691
Cuerpo como un todo – desórdenes generales	1.8	2.2
Fatiga		
Desórdenes del sistema gastrointestinal		
Dolor abdominal	2.8	3.0
Diarrea	3.0	3.7
Infecciones		
Infección viral	1.8	2.2
Faringitis	2.1	2.3
Sinusitis	2.8	3.6
Desórdenes del sistema musculoesquelético		
Artralgia	3.4	3.8
Dolor de espalda	3.9	4.1
Desórdenes del sistema respiratorio		
Tos	2.1	2.3

Combinación de estatina con Ezetimiba

En general los efectos adversos fueron similares con la administración conjunta de Ezetimiba e inhibidores de la HMG-CoA reductasa respecto de la administración de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa como monoterapia. Sin embargo, se observó un incremento ligeramente mayor en la frecuencia de elevación de las transaminasas séricas en pacientes recibiendo la combinación Ezetimiba-inhibidores de la HMG-CoA reductasa que en pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa solos (Ver Advertencias y precauciones). Los efectos adversos clínicos reportados en $\geq 2\%$ de los pacientes con una incidencia mayor que placebo, en los que se administró Ezetimiba solo o concurrentemente con distintos inhibidores de la HMG-CoA reductasa se observan en la siguiente tabla.

Tabla de Efectos Adversos clínicos ocurridos en $\geq 2\%$ de los pacientes y con una incidencia mayor a la del placebo independientemente de su causalidad en estudios combinando Ezetimiba y Estatinas

Sistema corporal / Clase de órgano <i>Efecto adverso</i>	Placebo (%) n:259	Ezetimiba 10 mg (%) n:262	Todas las Estatinas* (%) n: 936	Ezetimiba + todas las estatinas* (8%) n: 925
Cuerpo como un todo/ desórdenes generales				
Dolor de pecho	1.2	3.4	2.0	1.8
Vértigo	1.2	2.7	1.4	1.8
Fatiga	1.9	1.9	1.4	2.8
Dolor de cabeza	5.4	8.0	7.3	6.3
Desórdenes del sistema gastrointestinal				
Dolor abdominal	2.3	2.7	3.1	3.5
Diarrea	1.5	3.4	2.9	2.8
Infecciones				
Faringitis	1.9	3.1	2.5	2.3
Sinusitis	1.9	4.6	3.6	3.5
Infecciones del tracto respiratorio superior	10.8	13.0	13.6	11.8
Desórdenes del sistema musculo-				



DENVER FARMA

esqueletico				
Artralgia	2.3	3.8	4.3	3.4
Dolor de espalda	3.5	3.4	3.7	4.3
Mialgia	4.6	5.0	4.1	4.5

*Todas las estatinas= todas las dosis de inhibidores de HMG-CoA reductasa

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o por correo electrónico a través de la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIS

No hay tratamiento específico. En caso de sobredosis se deben aplicar medidas generales de sostén respiratorio y hemodinámico.

Atorvastatina: No existe tratamiento específico para la sobredosis de Atorvastatina. En caso de sobredosis, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y deben implementarse medidas de soporte. Debido a la amplia unión de la droga a las proteínas del plasma no se espera que la hemodiálisis aumente significativamente el clearance de Atorvastatina.

Ezetimiba: No se han reportados casos con sobredosis de Ezetimiba. La administración de Ezetimiba 50 mg/día a 15 sujetos durante 14 días fue en general bien tolerada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

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

MODO DE CONSERVACION

Conservar a una temperatura entre 10°C y 30°C.

PRESENTACIONES

Los comprimidos de LIPOSTOP® PLUS 10/10 (Atorvastatina 10 mg/ Ezetimiba 10 mg) se expenden en envases con 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso exclusivo de hospitales.

Los comprimidos de LIPOSTOP® PLUS 20/10 (Atorvastatina 20 mg/ Ezetimiba 10 mg) se expenden en envases con 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso exclusivo de hospitales.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Junio 2017

Disposición ANMAT N°:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



ROSSI Mabel Teresa
CUIL 27108892558



Denver Farma SA
CUIT 33629282659
Directorio



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

-Cada blister de LIPOSTOP® PLUS 10/10 deberá tener la siguiente información:

**LIPOSTOP® PLUS 10/10
Atorvastatina 10 mg/Ezetimiba 10 mg
DENVER FARMA S.A.**

Lote N°:
Vencimiento:



ROSSI Mabel Teresa
CUIL 27108892558



Denver Farma SA
CUIT 33629282659
Directorio



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

-Cada blister de LIPOSTOP® PLUS 20/10 deberá tener la siguiente información:

**LIPOSTOP® PLUS 20/10
Atorvastatina 20 mg/Ezetimiba 10 mg
DENVER FARMA S.A.**

Lote N°:
Vencimiento:



ROSSI Mabel Teresa
CUIL 27108892558



Denver Farma SA
CUIT 33629282659
Directorio



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



DENVER FARMA

PROYECTO DE ROTULOS ENVASE SECUNDARIO

LIPOSTOP® PLUS 10/10
Atorvastatina 10 mg / Ezetimiba 10 mg
Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Contenido: 500 comprimidos

Composición

Cada comprimido de LIPOSTOP® PLUS 10/10 contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica trihidrato)	10 mg
Ezetimiba	10 mg
Excipientes c.s.	

Posología

Ver prospecto adjunto.

Modo de conservación

Conservar a una temperatura entre 10°C y 30°C.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL OS NIÑOS”
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

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

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Lote N°:

Vencimiento:

Nota: El mismo texto para la presentación de 1000 comprimidos

PROYECTO DE ROTULOS ENVASE SECUNDARIO

LIPOSTOP® PLUS 10/10
Atorvastatina 10 mg / Ezetimiba 10 mg
Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Contenido: 30 comprimidos

Composición

Cada comprimido de LIPOSTOP® PLUS 10/10 contiene:
Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica trihidrato) 10 mg
Ezetimiba 10 mg
Excipientes c.s.

Posología

Ver prospecto adjunto.

Modo de conservación

Conservar a una temperatura entre 10°C y 30°C.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL OS NIÑOS”

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

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Lote N°:

Vencimiento:

Nota: El mismo texto para las presentaciones de 60 y 100 comprimidos


anmat

ROSSI Mabel Teresa
CUIL 27108892558


anmat

Denver Farma SA
CUIT 33629282659
Directorio


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



DENVER FARMA

PROYECTO DE ROTULOS ENVASE SECUNDARIO

LIPOSTOP® PLUS 20/10
Atorvastatina 20 mg / Ezetimiba 10 mg
Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Contenido: 500 comprimidos

Composición

Cada comprimido de LIPOSTOP® PLUS 20/10 contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica trihidrato)	20 mg
Ezetimiba	10 mg
Excipientes c.s.	

Posología

Ver prospecto adjunto.

Modo de conservación

Conservar a una temperatura entre 10°C y 30°C.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL OS NIÑOS”
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

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

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Lote N°:

Vencimiento:

Nota: El mismo texto para la presentación de 1000 comprimidos



DENVER FARMA

PROYECTO DE ROTULOS ENVASE SECUNDARIO

LIPOSTOP® PLUS 20/10
Atorvastatina 20 mg / Ezetimiba 10 mg
Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Contenido: 30 comprimidos

Composición

Cada comprimido de LIPOSTOP® PLUS 20/10 contiene:

Atorvastatina (como Atorvastatina cálcica trihidrato)	20 mg
Ezetimiba	10 mg

Excipientes c.s.

Posología

Ver prospecto adjunto.

Modo de conservación

Conservar a una temperatura entre 10°C y 30°C.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL OS NIÑOS”

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

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Lote N°:

Vencimiento:

Nota: El mismo texto para las presentaciones de 60 y 100 comprimidos



ROSSI Mabel Teresa
CUIL 27108892558



Denver Farma SA
CUIT 33629282659
Directorio



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



10 de abril de 2018

DISPOSICIÓN N° 3301

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58694

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000191-17-0

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ATORVASTATINA 10 mg COMO ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO	10/10	10,85 mg -	
EZETIMIBA 10 mg - COMPRIMIDO			651584
ATORVASTATINA 20 mg COMO ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO	10/20	21,7 mg -	
EZETIMIBA 10 mg - COMPRIMIDO			651697

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
Pág. 1 de 2
(C1087AAI), CABA

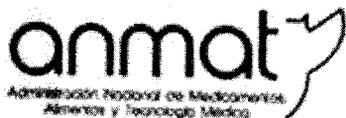
Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2828/2002 y el Decreto N° 283/2003.



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 06 DE ABRIL DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 3301

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58694

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: DENVER FARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7101

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LIPOSTOP PLUS 10/10

Nombre Genérico (IFA/s): ATORVASTATINA - EZETIMIBA

Concentración: 10 mg - 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

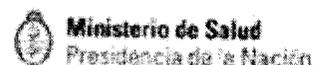
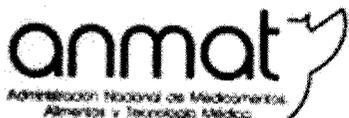
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Aisina
Aisina 665/671
(C1087AAJ), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ATORVASTATINA 10 mg COMO ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 10,85 mg - EZETIMIBA 10 mg

Excipiente (s)
LAURIL SULFATO DE SODIO 1,5 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO CD 103,16 mg NÚCLEO 1 ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 1,5 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1 POVIDONA K 30 4,5 mg NÚCLEO 1 ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1,5 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 61,99 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS

BLISTER CON 15 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 30, 60, 100, 500 Y 1.000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Presentaciones: 30, 60, 100, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 10° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

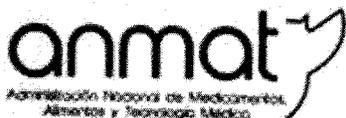
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C10BA05

Acción terapéutica: Hipolipemiante

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: LIPOSTOP® PLUS, cuyos principios activos son Atorvastatina y Ezetimiba, se encuentra indicado, asociado a una dieta reducida en grasas, para disminuir las concentraciones séricas del colesterol total (C-total), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), apolipoproteína B (apo B), triglicéridos (TG) y colesterol de las lipoproteínas diferentes de las de alta densidad (colesterol no HDL), así como para aumentar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en pacientes con hipercolesterolemia primaria heterocigótica familiar y no familiar (Fredrickson Tipo IIa) o con hiperlipidemia mixta (Fredrickson Tipo IIb), y para la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares. En pacientes adultos con o sin evidencia de enfermedad coronaria, pero con múltiples factores de riesgo tales como edad, tabaquismo, hipertensión, HDL colesterol disminuido o historia familiar de enfermedad coronaria temprana, Atorvastatina se encuentra indicado para: - reducir el riesgo de infarto de miocardio, - reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares, - reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina En pacientes diabéticos tipo II sin evidencias clínicas de enfermedad coronaria pero con múltiples factores de riesgo tales como retinopatía, albuminuria, tabaquismo o hipertensión, Atorvastatina se encuentra indicado para: - reducir el riesgo de infarto de miocardio, - reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares. La combinación de atorvastatina con ezetimiba no ha demostrado hasta el presente ser más eficaz que la monoterapia con atorvastatina para reducir la probabilidad de sufrir un ataque cardíaco.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

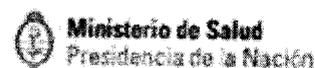
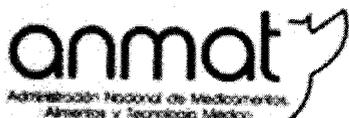
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAJ), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DENVER FARMA S.A.	5772/14	MOZART S/N, CENTRO INDUSTRIAL GARIN	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DENVER FARMA S.A.	5772/14	MOZART S/N CENTRO INDUSTRIAL GARIN	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DENVER FARMA S.A.	5772/14	MOZART S/ CENTRO INDUSTRIAL GARIN	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: LIPOSTOP PLUS 10/20

Nombre Genérico (IFA/s): ATORVASTATINA - EZETIMIBA

Concentración: 20 mg - 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ATORVASTATINA 20 mg COMO ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 21,7 mg - EZETIMIBA 10 mg

Excipiente (s)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

LAURIL SULFATO DE SODIO 3 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO CD 206,32 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 3 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 9 mg NÚCLEO 1
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 3 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 133,98 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS

BLISTER CON 15 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 30, 60, 100, 500 Y 1.000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Presentaciones: 30, 60, 100, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 10° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C10BA05

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Acción terapéutica: Hipolipemiante

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: LIPOSTOP® PLUS, cuyos principios activos son Atorvastatina y Ezetimiba, se encuentra indicado, asociado a una dieta reducida en grasas, para disminuir las concentraciones séricas del colesterol total (C-total), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), apolipoproteína B (apo B), triglicéridos (TG) y colesterol de las lipoproteínas diferentes de las de alta densidad (colesterol no HDL), así como para aumentar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en pacientes con hipercolesterolemia primaria heterocigótica familiar y no familiar (Fredrickson Tipo IIa) o con hiperlipidemia mixta (Fredrickson Tipo IIb), y para la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares. En pacientes adultos con o sin evidencia de enfermedad coronaria, pero con múltiples factores de riesgo tales como edad, tabaquismo, hipertensión, HDL colesterol disminuido o historia familiar de enfermedad coronaria temprana, Atorvastatina se encuentra indicado para: - reducir el riesgo de infarto de miocardio, - reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares, - reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina En pacientes diabéticos tipo II sin evidencias clínicas de enfermedad coronaria pero con múltiples factores de riesgo tales como retinopatía, albuminuria, tabaquismo o hipertensión, Atorvastatina se encuentra indicado para: - reducir el riesgo de infarto de miocardio, - reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares. La combinación de atorvastatina con ezetimiba no ha demostrado hasta el presente ser más eficaz que la monoterapia con atorvastatina para reducir la probabilidad de sufrir un ataque cardíaco.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DENVER FARMA S.A.	5772/14	MOZART S/N, CENTRO INDUSTRIAL GARIN	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

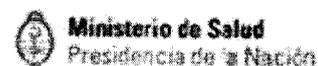
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DENVER FARMA S.A.	5772/14	MOZART S/N CENTRO INDUSTRIAL GARIN	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DENVER FARMA S.A.	5772/14	MOZART S/ CENTRO INDUSTRIAL GARIN	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000191-17-0



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA