



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

DISPOSICIÓN Nº 1 6 4 9

BUENOS AIRES, 09 ABR 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019260-08-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MERCK & CO INC. (EE.UU.), representada por MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O.



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

DISPOSICIÓN Nº 1 6 4 9

Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE



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

DISPOSICIÓN N° 1649

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CORDAPTIVE y nombre/s genérico/s NIACINA LP/ LAROPIPRANT, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por MERCK & CO INC. (EE.UU.), representada por MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

ARTICULO 4º - 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.



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

DISPOSICIÓN Nº **1649**

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-019260-08-1

DISPOSICIÓN Nº:

1649

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1 6 4 9

Nombre comercial: CORDAPTIVE

Nombre/s genérico/s: NIACINA LP / LAROPIPRANT.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: MSD TECHNOLOGY SINGAPORE PTE., LTD (SINGAPUR); MERCK SHARP & DOHME LTD (INGLATERRA) (ENVASADO).

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: UNIÓN EUROPEA.

País de Procedencia: INGLATERRA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 21 TUAS SOUTH AVENUE 6 SINGAPORE (637766) y SHOTTON LANE, CRAMLINGTON, NORTHUMBERLAND, (NE23 3JU), INGLATERRA (ENVASADO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60, CALLE 9 S/N° PQUE. INDUSTRIAL PILAR PROV. DE BUENOS AIRES.

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

1 6 4 9

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: CORDAPTIVE .

Clasificación ATC: C10AD02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA USARSE SOLO O EN COMBINACION CON INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA COMO COADYUVANTE DE LA DIETA PARA DISMINUIR EL COLESTEROL DE LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD (C-LDL), LOS TRIGLICERIDOS (TG), LA PROPORCION C -LDL: C- HDL, EL COLESTEROL NO HDL, LAS APO B, E INCREMENTAR EL COLESTEROL DE LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD (C-HDL) Y LA APO A-I EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA (TIPO II a DE FREDICKSON, FAMILIAR HETEROCIGOTA Y NO FAMILIAR) O DISLIPEMIA MIXTA (TIPO IIb DE FREDICKSON). EN PACIENTES CON HISTORIA DE INFARTO DE MIOCARDIO (IM) O ENFERMEDADES DE ARTERIAS CORONARIAS (EAC), LA NIACINA ESTA INDICADA PARA REDUCIR EL RIESGO DE UN IM RECURRENTE NO FATAL. EN PACIENTES CON DISLIPEMIA, LA NIACINA CON UN INHIBIDOR DE LA HMG-COA REDUCTASA O UN SECUESTRADOR DEL ÁCIDO BILIAR. ESTA INDICADA PARA RETRASAR EL PROGRESO O PROMOVER LA REGRESIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS. LA NIACINA TAMBIÉN ESTA INDICADA COMO TERAPIA ADJUNTA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON NIVELES MUY ALTOS DE TRIGLICERIDOS SERICOS (HIPERLIPIDEMIAS TIPOS IV Y V QUE PRESENTAN UN



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

1 6 4 9

RIESGO DE PANCREATITIS Y NO RESPONDEN ADECUADAMENTE A UN ESFUERZO DIETÉTICO DETERMINADO PARA CONTROLARLOS.

Concentración/es: 1000 MG de NIACINA LP, 20.00 MG de LAROPIPRANT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NIACINA LP 1000 MG, LAROPIPRANT 20.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.7500 MG, LACTOSA HIDRATADA 128.4 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 150.0 MG, HIDROXIPROPILCELULOSA 9.000 MG, CELULOSA (MICROCRISTALINA) 128.4 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6.250 MG, ESTEARILFUMARATO DE SODIO 18.75 MG, CROSCARMELLOSA SODICA 12.00 MG, HIPROMELOSA 2208 75.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PVC RAYA ACLAR CON CUBIERTA DE ALUMINIO.

Presentación: POR 14, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: POR 14, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30.C PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: MSD TECHNOLOGY



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

SINGAPORE PTE., LTD (SINGAPUR); MERCK SHARP & DOHME LTD
(INGLATERRA) (ENVASADO).

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: UNIÓN
EUROPEA.

País de Procedencia: INGLATERRA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 21 TUAS SOUTH AVENUE 6
SINGAPORE (637766) y SHOTTON LANE, CRAMLINGTON, NORTHUMBERLAND,
(NE23 3JU), INGLATERRA (ENVASADO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60, CALLE 9 S/Nº
PQUE. INDUSTRIAL PILAR PROV. DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

1 6 4 9

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 1649


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULO

CORDAPTIVE®

NIACINA LP/LAROPIPRANT

Comprimidos

1870

INDUSTRIA SINGAPUR

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido de **CORDAPTIVE®** contiene:


Capa de Niacina de Liberación prolongada


Niacina	1000 mg
Hipromelosa 2208	75,00 mg
Dióxido de Silicio Coloideal	6,250 mg
Estearil Fumarato de Sodio	18,75 mg
Celulosa Microcristalina	150,0 mg

Capa de Laropiprant

Laropiprant	20,00 mg
Hidroxipropil Celulosa	9,000 mg
Celulosa Microcristalina	128,4 mg
Croscarmellosa sódica	12,00 mg
Lactosa Hidratada	128,4 mg
Estearato de Magnesio	0,7500 mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,500 mg

© Marca registrada de MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, NJ 08890, EE.UU.


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. EDUARDO TINCO
Gerente Apoderado de
Asuntos Regulatorios


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. María Natalia Riesco
CODIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 14744

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

11649

Ver Prospecto Interno.

PRESENTACIONES:

CORDAPTIVE se presentan en envases conteniendo 14, 28, 30, 56 Y 60 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 30°C

MANTENER EL ENVASE CERRADO

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

NOMBRE Y TÍTULO DEL DIRECTOR TÉCNICO:

María Natalia Riesco – Farmacéutica

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.

Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.


FABRICADO EN:


Merck Sharp & Dohme Technology Singapur LTD.

21, Tuas South Avenue 6,

SINGAPORE 637766

Singapur


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. EDUARDO TINAJÓ
Gerente Apoderado de
Asuntos Regulatorios


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. María Natalia Riesco
CODIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 14744



Registered
Confidential
Patented in USA

1649

PROYECTO DE PROSPECTO

CORDAPTIVE®

NIACINA LP/LAROPIPRANT

Comprimidos

INDUSTRIA SINGAPUR

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido de **CORDAPTIVE®** contiene:

Capa de Niacina de Liberación prolongada


Niacina	1000 mg
Hipromelosa 2208	75,00 mg
Dióxido de Silicio Coloideal	6,250 mg
Estearil Fumarato de Sodio	18,75 mg
Celulosa Microcristalina	150,0 mg

Capa de Laropiprant

Laropiprant	20,00 mg
Hidroxipropil Celulosa	9,000 mg
Celulosa Microcristalina	128,4 mg
Croscarmellosa sódica	12,00 mg
Lactosa Hidratada	128,4 mg
Estearato de Magnesio	0,7500 mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,500 mg

© Marca registrada de **MERCK & CO., Inc.**, Whitehouse Station, NJ 08889, EE.UU.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. EDUARDO TINAO
Gerente Abogado de
Asuntos Regulatorios


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. María Natalia Riesco
CODIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 14744

CLASE TERAPEUTICA:

CORDAPTIVE comprimidos contiene niacina LP (ácido nicotínico, de liberación prolongada) y laropirant.

Niacina:

La niacina LP a dosis terapéuticas, es un agente modificador de la concentración de lípidos.

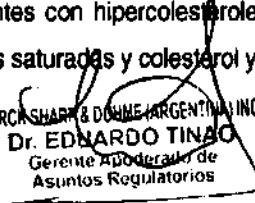
Laropirant:


El laropirant es un potente antagonista selectivo de la prostaglandina D₂ (PGD₂), sobre el receptor DP₁. El laropirant suprime el efecto rash mediado por la PGD₂ y asociado a la administración de niacina.

Según Código ATC: Hipolipemiente – Niacina y derivados – C10AD02

INDICACIONES:

- **CORDAPTIVE** está indicado para usarse solo o en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa como coadyuvante de la dieta para disminuir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), los triglicéridos (TG), la proporción C-LDL:C-HDL, el colesterol no HDL, las apolipoproteínas B (apo B), e incrementar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y la apolipoproteína A-I (apo A-I) en pacientes con hipercolesterolemia primaria (Tipo IIa de Fredrickson, familiar heterocigótica y no-familiar) o dislipidemia mixta (Tipo IIb de Fredrickson).
- En pacientes con historia de infarto del miocardio (IM) o enfermedades de arterias coronarias (EAC), la niacina está indicada para reducir el riesgo de un IM recurrente no fatal.
- En pacientes con dislipidemia, la niacina con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o un secuestrador del ácido biliar está indicada para retardar el progreso o promover la regresión de la aterosclerosis.
- La niacina, sola o en combinación con un secuestrador del ácido biliar, está indicada como un coadyuvante de la dieta para la reducción de los niveles elevados del colesterol total y LDL en pacientes con hipercolesterolemia (Tipo IIa y IIb) cuando la respuesta a una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol y otras medidas no farmacológicas solas han sido inadecuadas.


MERC SHARP & DOHME ARGENTINA INC
Dr. EDUARDO TINACO
Gerente Apoderado de
Asuntos Regulatorios


MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. María Natalia Riesco
CODIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 14744

• La niacina también está indicada como terapia adjunta para el tratamiento de pacientes adultos con niveles muy altos de triglicéridos séricos (hiperlipidemia Tipos IV y V) que presentan un riesgo de pancreatitis y no responden adecuadamente a un esfuerzo dietético determinado para controlarlos. Estos pacientes típicamente tienen niveles de triglicéridos séricos arriba de 2,000 mg/dl y tienen incrementos de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) así como quilomicrones en ayuno (Hiperlipidemia Tipo V). Los sujetos que de forma consistente tienen triglicéridos séricos o plasmáticos totales por debajo de 1,000 mg/dl es improbable que desarrollen pancreatitis. El tratamiento con niacina puede considerarse para aquellos sujetos con incremento de triglicéridos entre 1,000 y 2,000 mg/dl que tienen antecedentes de pancreatitis o de dolor abdominal recurrente típico de la pancreatitis. Algunos pacientes Tipo IV con triglicéridos por debajo de 1,000 mg/dl pueden, a través del abuso dietético o alcohólico, convertirse a un patrón Tipo V con incrementos masivos de triglicéridos acompañando a quilomicronemia en ayunas, pero la influencia de la terapia con niacina bajo el riesgo de pancreatitis en tales situaciones no se ha estudiado adecuadamente. El tratamiento con fármacos no está indicado para pacientes con hiperlipoproteinemia Tipo I, que tiene incrementos de quilomicrones y triglicéridos plasmáticos pero que tienen niveles normales de VLDL. La inspección de plasma refrigerado durante 14 horas es útil para distinguir la hiperlipoproteinemia Tipos I, IV, y V.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

CORDAPTIVE (niacina LP/aropirant) debe tomarse con alimentos por la tarde o al acostarse. La dosis inicial es un comprimido (1 g/20 mg) una vez por día. Luego de cuatro semanas, se recomienda que los pacientes avancen a la dosis de mantenimiento de 2 g/40 mg tomada como dos comprimidos (1 g/20 mg) una vez al día. Las dosis diarias mayores de 2 g/40 mg no se han estudiado y por consiguiente no se recomiendan.

CORDAPTIVE debe tomarse entero. El comprimido no se debe partir, romper, triturar, o masticar antes de tragarlo. Para reducir la posibilidad de ruborización, deben evitarse las bebidas calientes o que contienen alcohol, al momento de ingerir el fármaco.

Si **CORDAPTIVE** se suspende por <7 días consecutivos, los pacientes pueden reanudar el tratamiento en la última dosis administrada. Si **CORDAPTIVE** se suspende durante ≥7 días consecutivos, la reanudación del tratamiento debe empezar en la dosis de 1 g/20 mg durante 1 semana, antes de avanzar a la dosis de mantenimiento de 2 g/40 mg.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. EDUARDO TINAO
Gerente Abandono de
Asuntos Regulatorios

Maria
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. María Natalia Riesco
CODIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 14744

Aquellos pacientes que cambian de 2 g o más de otro producto de niacina de liberación modificada, pueden comenzar con **CORDAPTIVE** a la dosis de 2g/40 mg. Los pacientes que cambian de menos de 2 g de otro producto de niacina de liberación modificada, deben comenzar con **CORDAPTIVE** a la dosis inicial de 1 g/20 mg. Para los pacientes que cambian de niacina de liberación inmediata a **CORDAPTIVE**, el tratamiento con **CORDAPTIVE** debe iniciarse con la dosis de 1 g/20 mg y avanzar a la dosis de mantenimiento de 2g/40 mg después de cuatro semanas.

Uso en Pacientes de Edad Avanzada

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes de edad avanzada.

Uso en Pacientes Pediátricos

No se ha establecido la seguridad y efectividad de **CORDAPTIVE** en pacientes pediátricos. Por consiguiente, el tratamiento con **CORDAPTIVE** no se recomienda.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática o Renal

El uso de **CORDAPTIVE** en pacientes con insuficiencia hepática o renal no se ha estudiado. Como ocurre con otros productos con niacina, **CORDAPTIVE** está contraindicado en pacientes con disfunción hepática significativa o sin explicación. **CORDAPTIVE** debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, porque la niacina y sus metabolitos son excretados principalmente por los riñones. (ver **CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES**).

Tratamiento Concomitante

CORDAPTIVE puede administrarse con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) para ejercer un efecto adicional en la alteración de los niveles de los lípidos (ver **PRECAUCIONES**). En un ensayo clínico, 1,072 pacientes que recibieron **CORDAPTIVE**, niacina LP, o placebo también estuvieron tomando estatinas (29% atorvastatina, 54% simvastatina, 17% otras estatinas (pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina, y lovastatina) de los cuales 9% también estuvieron tomando ezetimibe.

El ácido acetilsalicílico no proporciona una reducción adicional de la ruborización más allá del logrado por **CORDAPTIVE**. Por lo tanto, el tratamiento con ácido acetilsalicílico para aliviar los síntomas de la ruborización no es necesario.


MERC SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. EDUARDO TINIAO
Gerente Apoyado de
Asuntos Regulatorios


MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Fern. Marie Natalia Riasco
CODIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 14744



77
57

Debido a que la administración concomitante de secuestradores del ácido biliar pueden reducir la biodisponibilidad de fármacos ácidos como la niacina, se recomienda que **CORDAPTIVE** se administre más de 1 hora antes o más de 4 horas después de la administración de un secuestrador del ácido biliar.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los componentes activos o a cualquiera de los excipientes.
- Disfunción hepática significativa o inexplicable.
- Úlcera péptica activa.
- Sangrado arterial.

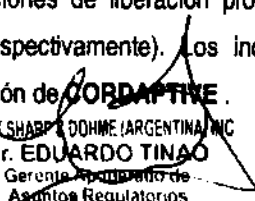
PRECAUCIONES:


Efectos Hepáticos

El cambio de niacina de liberación inmediata (cristalina) a **CORDAPTIVE** no se ha estudiado. Sin embargo, han ocurrido casos de toxicidad hepática severa, incluyendo necrosis hepática fulminante, en pacientes que han cambiado de niacina de liberación inmediata a productos de niacina de liberación continua (liberación modificada, liberación cronometrada) a dosis equivalentes. Por consiguiente, los pacientes que cambian de niacina de liberación inmediata a **CORDAPTIVE** deben comenzar con la dosis de 1 g/20 mg.

CORDAPTIVE debe usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tengan un historia previa de enfermedad hepática. Una disfunción hepática significativa o inexplicable es una contraindicación al uso de **CORDAPTIVE**.

Como ocurre con otros tratamientos reductores de niveles de lípidos, los componentes de la niacina se han asociado con pruebas de función anormal del hígado. En estudios dónde aleatoriamente 2,548 pacientes recibieron **CORDAPTIVE** entre 12 y 52 semanas (8 a 48 semanas a las dosis de 2 g/40 mg), la incidencia general de incrementos consecutivos ($\geq 3X$ el límite superior de lo normal (LSN)) en ALT y/o AST fue de 1.0% y no fue significativamente diferente de la niacina (formulaciones de liberación prolongada agrupadas) o placebo/simvastatina agrupadas (0.5% y 0.9%, respectivamente). Los incrementos de transaminasa fueron reversibles después de la interrupción de **CORDAPTIVE**.


MERC SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. EDUARDO TINAJERO
Gerente Responsable de
Asuntos Regulatorios


MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. María Natalia Riesco
CODIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 14744

Se recomiendan pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, cada 6 a 12 semanas durante el primer año, y luego periódicamente (por ejemplo, cada seis meses). Deben supervisarse los pacientes que desarrollan niveles de transaminasa aumentados hasta que los valores se hayan estabilizado. Si persiste un aumento en ALT o AST de $\geq 3X$ del LSN, se recomienda la reducción de la dosis o la suspensión del uso de CORDAPTIVE.

Efectos en el Sistema Músculo Esquelético

Se han asociado raros casos de rabdomiólisis con la administración concomitante de dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). En ensayos clínicos, no hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a CORDAPTIVE en comparación con el brazo del control relevante (placebo o estatina sola). En estudios dónde aleatoriamente 2,548 pacientes recibieron CORDAPTIVE entre 12 y 52 semanas (8 a 48 semanas a la dosis de 2 g/40 mg; 1,601 de los cuales también estaba tomando estatinas), la incidencia general de creatina kinasa (CK) $\geq 10X$ LSN fue de 0.3% y no fue significativamente diferente de la niacina (formulaciones de liberación prolongada agrupadas) o placebo/simvastatina agrupados (0.2% y 0.2%, respectivamente).

Los médicos que consideren el tratamiento combinado con estatinas y CORDAPTIVE deben valorar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y deben supervisar a los pacientes cuidadosamente para cualquier señal y síntomas de dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente durante los meses iniciales de tratamiento y cuando se incrementa la dosificación de cualquier fármaco. Debe considerarse una medición del CK sérico periódicamente en tales situaciones, pero no hay garantía de que tales revisiones evitarán la ocurrencia de miopatía severa.

Disfunción Renal

Debido a que la niacina y sus metabolitos se excretan a través de los riñones, CORDAPTIVE debe usarse con cautela en pacientes con disfunción renal.

Efecto en la Glucosa

Las preparaciones de niacina han sido asociadas con incrementos en ayuno de los niveles de glucosa en sangre. En un ensayo clínico de 24 semanas, el aumento medio de los niveles de glucosa en sangre fue de 4 mg/dl al final del tratamiento en pacientes expuestos exclusivamente a CORDAPTIVE (n=798) o a niacina LP (n=541). Los incrementos medios observados en la HbA_{1c} en pacientes diabéticos que tomaron CORDAPTIVE (n=136) o niacina LP sola (n=78) fueron 0.2% y 0.1%, respectivamente (donde la modificación del tratamiento hipoglucémico fue permitido). Los

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. EDUARDO TINAG
Gerente Apoderado de
Asuntos Regulatorios

Maria
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. María Natalia Riesco
CODIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 14744

pacientes diabéticos o potencialmente diabéticos deben ser vigilados rigurosamente. El ajuste de la dieta y/o del tratamiento hipoglucemiante puede ser necesario.

Síndrome Coronario Agudo

Como sucede con otros productos que contengan niacina, se debe tener precaución cuando se usa **CORDAPTIVE** en pacientes con angina inestable o en la fase aguda de un IM, particularmente cuando tales pacientes también reciben fármacos vasoactivos como nitratos, bloqueadores del canal de calcio, o fármacos bloqueadores adrenérgicos.

Efectos Hematológicos

Como sucede con otros productos conteniendo niacina, **CORDAPTIVE** fue asociado con pequeñas reducciones en el conteo de plaquetas. El cambio porcentual promedio desde el inicio reportado en un ensayo clínico con **CORDAPTIVE** 2 g/40 mg fue de 14.0% en la Semana 24. **CORDAPTIVE** no fue asociado con un aumento en el tiempo de protombina. No obstante, pacientes sometidos a cirugía deben evaluarse cuidadosamente.

Efecto en el Ácido Úrico

Como sucede con otros productos conteniendo niacina, **CORDAPTIVE** fue asociado con pequeños incrementos en los niveles de ácido úrico. El cambio porcentual promedio desde el inicio reportado en un ensayo clínico con **CORDAPTIVE** 2 g/40 mg fue de +14.7% en la Semana 24. Por consiguiente, **CORDAPTIVE** debe usarse con precaución en pacientes con gota o predispuestos a ella.

Uso en Embarazo

CORDAPTIVE

No se han realizado estudios en reproducción animal con **CORDAPTIVE**. No se sabe si **CORDAPTIVE** puede causar daño fetal cuando se le administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. **CORDAPTIVE** debe administrarse a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

Niacina

No se han realizado estudios en reproducción animal y en el desarrollo con la niacina.

Laropiprant

El laropiprant no resultó teratogénico en ratas en dosis de hasta 100 mg/kg/día o en conejos a dosis de hasta 125 mg/kg/día (153 y 438 veces la exposición humana basado en el ABC de la dosis

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. EDUARDO JINAO
Gerente Apoderado de
Asuntos Regulatorios

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. María Natalia Riesco
CODIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 14744

42
1649

humana diaria para adulto recomendada de laropirant en dos comprimidos de **CORDAPTIVE**). Se observaron leves disminuciones en la ganancia de peso materno promedio y el peso corporal fetal, ligeros incrementos en la mortalidad de la cría, y una incidencia mayor de costillas supernumerarias y osificación incompleta de la esternebra en el feto, con la dosis oral de 400 mg/kg/día en ratas (513 veces la exposición humana basada en el ABC de la dosis humana diaria para adulto recomendada de laropirant en dos comprimidos de **CORDAPTIVE**).

Período de Lactancia

Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, debe tenerse precaución cuando se le administre **CORDAPTIVE** a una mujer durante la lactancia. No se han realizado estudios con **CORDAPTIVE** en animales lactantes. Se ha reportado que la niacina es excretada en la leche materna, pero no se sabe si el laropirant se excreta en la leche materna. Los estudios en ratas han mostrado que laropirant se secreta en la leche.

Empleo en Niños

La seguridad y eficacia de **CORDAPTIVE** en pacientes pediátricos no se ha establecido.

Empleo en Personas de Edad Avanzada

En estudios clínicos en 2,548 pacientes, la seguridad de **CORDAPTIVE** en personas de edad avanzada (≥ 65 años, n=662) fue comparable a la observada en pacientes más jóvenes (<65 años, n=1,886). No fue necesario ningún ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada. Las respuestas del placebo ajustadas para lípidos para C-LDL, C-HDL y TG fueron más grandes en los pacientes de edad avanzada.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Niacina

Efectos de la Niacina sobre Otros Fármacos

Tratamientos Antihipertensivos: La niacina puede potenciar los efectos de los fármacos bloqueantes ganglionares y de los fármacos vasoactivos produciendo hipotensión postural.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: (ver **PRECAUCIONES**, **Efecto en el Sistema Músculo Esquelético.**)

CYP: En los estudios *in vitro*, la niacina y sus metabolitos (el ácido nicotínico (NUA), la metil nicotinamida (MNA), y la 1-metilo-2-piridona-5-carboxamida (2PY)) no inhibieron las reacciones

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
DR. EDUARDO TINAG
Gerente Autorizado de
Asuntos Regulatorios

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. María Natalia Riesco
CODIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 14744

mediadas por el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, o CYP3A4- o la 3-glucuronidación de estradiol mediada con UGT1A1.

Efectos de Otros Fármacos Sobre la Niacina

Secuestradores del ácido biliar: debido a que la administración concomitante de secuestradores del ácido biliar puede reducir la biodisponibilidad de fármacos ácidos como la niacina, se recomienda que **CORDAPTIVE** se administre más de 1 hora antes o más de 4 horas después de la administración de un secuestrador del ácido biliar.

Suplementos que Contengan Niacina: Las vitaminas u otros suplementos alimenticios que contienen grandes dosis de niacina (ácido nicotínico o nicotinamida) no se han estudiado con **CORDAPTIVE**. Los médicos deben considerar la ingesta de niacina proveniente de vitaminas y suplementos alimenticios al prescribir **CORDAPTIVE**.

Interacciones con Drogas o Pruebas de Laboratorio: En pruebas de glucosa en orina, la niacina puede dar falsas reacciones positivas con solución de sulfato cúprico (reactivo de Benedicto).

Laropiprant

Efectos de Laropiprant sobre Otros Fármacos

Midazolam: Las dosis múltiples de laropiprant no afectaron la farmacocinética del midazolam, un sustrato sensible al CYP3A4. Por consiguiente, el laropiprant no es un inductor o inhibidor del CYP3A4. Aunque laropiprant no afectó la farmacocinética del midazolam a través del CYP3A4, la concentración plasmática de un metabolito del midazolam, el 1'hidroximidazolam, se incrementó aproximadamente 2 veces a dosis múltiples de laropiprant. Puesto que el 1'hidroximidazolam es un metabolito activo, la actividad farmacodinámica del midazolam puede aumentar y debe tenerse precaución cuando laropiprant es administrado concomitantemente con midazolam.

Otros fármacos: El 1'hidroximidazolam es metabolizado predominantemente mediante uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) 2B4 y 2B7. Los estudios clínicos e *in vitro* apoyan la conclusión de que el laropiprant es un inhibidor ligero a moderado de la UGT2B4/UGT2B7. Se conocen muy pocos fármacos que sean metabolizados predominantemente por la UGT2B4 o UGT2B7. Aunque las interacciones con estos fármacos generalmente son <2 veces en magnitud, debe tenerse precaución cuando **CORDAPTIVE** es administrado concomitantemente con fármacos metabolizados predominantemente por la UGT2B4 o UGT2B7 (por ejemplo, la azidotimidina (AZT)). En los estudios de interacción con otros fármacos, laropiprant no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes: simvastatina, warfarina, anticonceptivos orales, rosiglitazona y digoxina. Con base en estos datos, no se espera que laropiprant tenga interacciones

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. EDUARDO TINAC
Gerente a cargo de
Asuntos Regulatorios

Maria
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. María Natalia Riesco
CODIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 14744

farmacológicas con los sustratos de las isozimas del CYP 3A4, 2C9, 2C8 y la p-glicoproteína humana. En estudios *in vitro*, el laropirant no inhibió las reacciones mediadas del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1.

Clopidogrel: En un estudio clínico, no hubo ningún efecto significativo de laropirant en la inhibición del agregado de plaquetas inducido por ADP mediante clopidogrel, pero hubo un aumento modesto en la inhibición del agregado de plaquetas inducido por colágeno mediante clopidogrel. El significado clínico de estas observaciones es desconocido. No se ha realizado un estudio clínico de laropirant con ácido acetilsalicílico y clopidogrel. Sin embargo, el laropirant no alteró el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico. Por consiguiente, no se esperaría que laropirant tuviera un efecto aditivo en las plaquetas en pacientes que están tomando ácido acetilsalicílico y clopidogrel.

Ácido acetilsalicílico: En un estudio clínico, la administración concomitante de laropirant con ácido acetilsalicílico no tuvo efecto en la agregación plaquetaria inducida por colágeno o en el tiempo de sangrado en comparación con el tratamiento con ácido acetilsalicílico solo.

Efectos de Otros Fármacos en Laropirant

Inhibidores del CYP3A4: La claritromicina (un potente inhibidor del CYP3A4) no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de laropirant. Por consiguiente, no se espera que los inhibidores del CYP3A4 tengan un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de laropirant.

REACCIONES ADVERSAS:

Experiencia en estudios clínicos

CORDAPTIVE generalmente es bien tolerado. Las reacciones adversas normalmente han sido ligeras y transitorias.

Ruborización

La ruborización es la reacción adversa más común de **CORDAPTIVE**. La ruborización es más prominente en la cabeza, cuello y torso superior.

En un conjunto de cuatro ensayos clínicos con medicamento activo - o controlados por placebo (N=2,548), el investigador reportó ruborización como una reacción adversa posible, probable, o definitivamente relacionada con el fármaco en 12.3% de los pacientes que tomaron **CORDAPTIVE**.

En estos estudios, el porcentaje de pacientes que tomaron **CORDAPTIVE**, niacina (formulaciones

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. EDUARDO TUNAO
Gerente Apoderado de
Asuntos Regulatorios



de liberación prolongada agrupadas), o placebo/simvastatina agrupadas que descontinuaron debido a cualquier síntoma relacionado a la ruborización (enrojecimiento, calor, comezón y prurito) fue de 7.2%, 16.6% y 0.4%, respectivamente. La descontinuación debida a otras reacciones adversas específicas entre pacientes que toman **CORDAPTIVE** fueron poco frecuentes (< 1%).

La ruborización se evaluó como un objetivo primario en dos estudios clínicos grandes. El primer estudio midió un punto compuesto de síntomas de ruborización (enrojecimiento, calor, comezón y prurito) reportado por los pacientes usando un diario electrónico. En este estudio de 24 semanas controlado con placebo, los pacientes registraron la severidad del síntoma de ruborización asociado con **CORDAPTIVE** (1 g/20 mg por día durante las Semanas 1-4; 2 g/40 mg por día durante las Semanas 5-24), niacina LP (1 g por día durante las Semanas 1-4; 2 g por día durante las Semanas 5-24) o placebo (Semanas 1-24). Los pacientes tratados con **CORDAPTIVE** experimentaron significativamente menos ruborización en comparación con niacina LP durante la primera semana de terapia (véase la Tabla 1), así como durante las 24 semanas del estudio (véase la Figura 1). Al continuar el tratamiento con **CORDAPTIVE** con la dosis de 2g/40 mg y con niacina LP con la dosis de 2 g en la Semana 5, hubo un aumento transitorio en la incidencia (Figura 1, panel A) y en la frecuencia (Figura 1, panel B) de ruborización moderada a mayor. En los pacientes que continuaron en el estudio, la incidencia y frecuencia de ruborización moderada a mayor en los pacientes con terapia con **CORDAPTIVE** disminuyó y se pareció a la de los pacientes que tomaban placebo, mientras que en los pacientes con terapia con niacina LP, la incidencia y frecuencia de ruborización permaneció constante (después de la Semana 6). (véase la Figura 1).

Tabla 1. Porcentaje de Pacientes que Experimentaron Síntomas de Ruborización con CORDAPTIVE vs. Niacina LP Durante la Iniciación (Semana 1)

Grupo de tratamiento	Síntomas de Ruborización Máximos Durante la Iniciación (Semana 1)			
	Sin o Leves %	Moderados %	Severos %	Extremos %
Niacina LP* 1 g (N=529)	44.0	22.7	25.5	7.8
CORDAPTIVE 1 g/20 mg (N=781)	68.9	17.4	10.2	3.5
Placebo (N=262)	93.9	5.7	0.4	0.0

* Niacina LP es un componente de CORDAPTIVE

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC
Dr. EDUARDO TINAO
Gerente Apoderado de
Asuntos Regulatorios

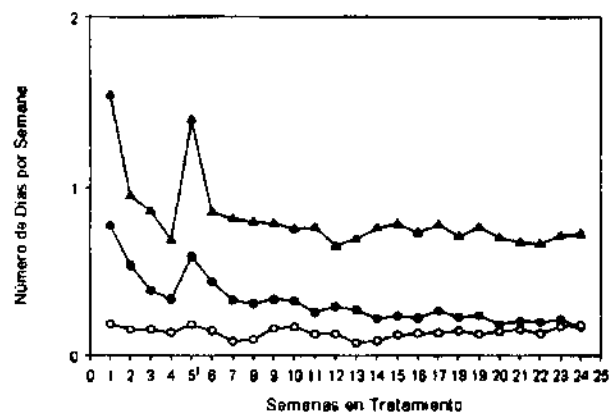
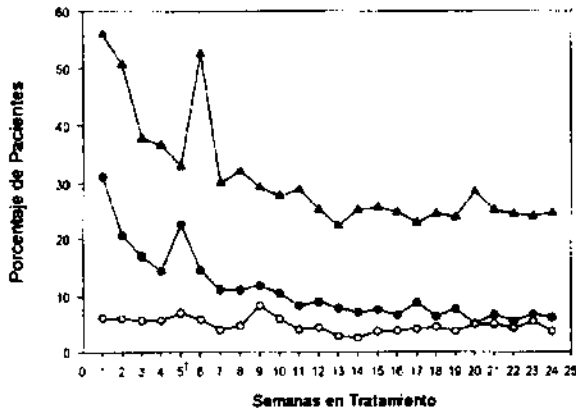
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. María Natalia Riesco
CODIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 14744

1649

Figura 1

Panel A. Porcentaje de Pacientes con Síntomas de Ruborización Moderados o Mayores* Durante Sems. 1-24

Panel B. Núm. de Días Prom. por Sem. con Sínt. de Ruborización Moderados o Mayores* Durante Sems. 1-24



● CORDAPTIVE ▲ Niacina LP ○ Placebo

* Incluye pacientes con síntomas de ruborización moderados, severos, o extremos

† Progreso de la dosis en la Sem. 5

La ruborización también se evaluó como un objetivo primario en un estudio de 16 semanas que comparó a CORDAPTIVE (esquema de dosis de un paso de 1 g/20 mg durante 4 semanas ajustado a 2 g/40 mg durante 12 semanas) con niacina de liberación prolongada (un ajuste de dosis de múltiples pasos de 12 semanas de 0.5 g durante 4 semanas ajustado en incrementos de 0.5 g cada 4 semanas hasta los 2 g para las últimas 4 semanas). Ambos grupos tuvieron la opción de usar aspirina para mitigar la ruborización. Los pacientes que tomaron CORDAPTIVE experimentaron significativamente menos días por semana con ruborización moderada o mayor a lo largo del estudio de 16 semanas ($p < 0.001$).

Reacciones Adversas Generales con CORDAPTIVE

Además de la ruborización, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el fármaco (reportadas por el investigador como posible, probable, o definitivamente relacionadas al fármaco) se observaron en los ensayos clínicos controlados en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con CORDAPTIVE hasta por un año (con o sin una estatina):

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. EDUARDO TINAO
Gerente Apoderado de
Asuntos Regulatorios

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. María Natalia Riesco
CODIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 14744

1649

Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náusea, vómito

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: sensación de calor

Trastornos del sistema nervioso: mareo, dolor de cabeza, parestesia

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: eritema, prurito, erupción cutánea, urticaria

Reacciones de hipersensibilidad: Se ha reportado una aparente reacción de hipersensibilidad (< 1%) caracterizada por síntomas múltiples que pueden incluir: angioedema, prurito, eritema, parestesia, pérdida de conciencia, vómito, urticaria, ruborización, disnea, náusea, incontinencia urinaria y fecal, sudor frío, temblores, escalofríos, presión arterial elevada, inflamación de labios, sensación de ardor, erupción farmacológica, artralgia, hinchazón de piernas y taquicardia.


Trastornos en pruebas de Laboratorio

Aumentos persistentes y marcados de las transaminasas del suero han sido reportadas no frecuentemente (ver **PRECAUCIONES, Efectos Hepáticos**). En estudios clínicos controlados, la incidencia de los aumentos importantes de las transaminasas de suero (alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) $\geq 3X$ ULN, consecutivo) fue de 1.0% para pacientes tratados con **CORDAPTIVE** con o sin estatina. Estos incrementos fueron generalmente asintomáticos y vuelven a la línea de base luego de la discontinuación de la terapia o con un tratamiento continuo.

Los incrementos clínicamente importantes de CK ($\geq 10X$ ULN) fueron vistos en 0.3% de los pacientes tratados con **CORDAPTIVE** con o sin estatina (ver **PRECAUCIONES, Efectos en el Sistema Muscular esquelético**).

Otros valores anormales de laboratorio reportados fueron elevaciones en LDH, nivel de glucosa, ácido úrico, bilirrubina total, y amilasa, y reducciones en el fósforo y conteo de plaquetas (ver **PRECAUCIONES**).


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. EDUARDO TNAO
Gerente Responsable de
Asuntos Regulatorios


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. María Natalia Riesco
CODIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 14744

Reacciones Adversas relacionadas con la niacina

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con la niacina se han visto en los ensayos clínicos o en la experiencia postcomercialización con otros componentes de la niacina o en <1% de los pacientes que toman **CORDAPTIVE** (o el componente de niacina de **CORDAPTIVE**) en los ensayos clínicos:

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular y otras arritmias cardíacas, palpitaciones, taquicardia.

Trastornos oculares: edema macular cistoide, ambliopía tóxica.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, edema de la boca, eructos, úlcera péptica

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: astenia, escalofríos, edema facial, edema generalizado, dolor, edema periférico.

Trastornos hepatobiliares: ictericia

Trastornos del sistema inmunológico: angioedema, hipersensibilidad Tipo I

Infecciones e infestaciones: rinitis

Trastornos del metabolismo y la nutrición: afectación de la tolerancia a la glucosa, gota

Trastornos músculo-esqueléticos y tejido conectivo: debilidad muscular, mialgia

Trastornos del sistema nervioso: migraña, síncope,

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, insomnio

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: disnea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: acantosis nigricans, resequedad de la piel, hiperpigmentación, salpullido macular, sudoración (sudor nocturno o frío), salpullido vesicular

Desórdenes vasculares: hipotensión, hipotensión ortostática.

SOBREDOSIFICACIÓN

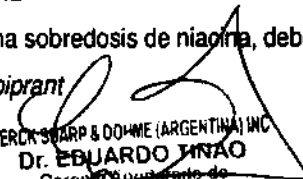
CORDAPTIVE


En caso de una sobredosis, es razonable emplear las medidas usuales sintomáticas y de apoyo. Se han reportado casos de sobredosificación; la dosis máxima ingerida de **CORDAPTIVE** fue de 5 g/100 mg. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

Niacina

En una sobredosis de niacina, deben emplearse medidas de apoyo.

Laropiprant


MERC SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. EDUARDO HNAO
Gerente Responsable de
Asuntos Regulatorios


MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. María Natalia Riesco
CODIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 14744

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos saludables, las dosis solas de hasta 900 mg de laropirant y dosis múltiples de hasta 450 mg una vez al día durante 10 días fueron bien toleradas en general. No hay experiencia con dosis de laropirant arriba de 900 mg en seres humanos. Se observó prolongación de la agregación plaquetaria inducida por colágeno en sujetos que tomaron dosis múltiples de 300 mg o más.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

CORDAPTIVE se presentan en envases conteniendo 14, 28, 30, 56 Y 60 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

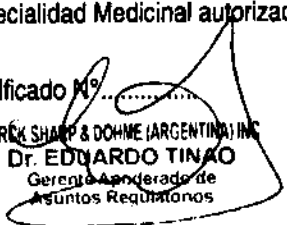
MANTENER EL ENVASE CERRADO Y PROTEGIDO DE LA LUZ

A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 30° C

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. EDUARDO TINAJERO
Gerente Autorizado de
Asuntos Regulatorios


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. María Natalia Riesco
CODIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 14744

50
7649

NOMBRE Y TÍTULO DEL DIRECTOR TÉCNICO:

María Natalia Riesco – Farmacéutica

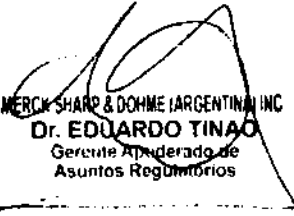
Importado y comercializado por:


**MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.**

Fabricado en:

**Merck Sharp & Dohme Technology Singapur LTD.
21, Tuas South Avenue 6,
SINGAPORE 637766
Singapur**

WPC-CVT-T-012008


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. EDUARDO TINCO
Gerente Apoderado de
Asuntos Regulatorios


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. María Natalia Riesco
CODIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 14744



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-019260-08-1

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1649, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por MERCK & CO INC. (EE.UU.), representada por MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CORDAPTIVE

Nombre/s genérico/s: NIACINA LP / LAROPIPRANT.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: MSD TECHNOLOGY SINGAPORE PTE., LTD (SINGAPUR); MERCK SHARP & DOHME LTD (INGLATERRA) (ENVASADO).

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: UNIÓN EUROPEA.

País de Procedencia: INGLATERRA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 21 TUAS SOUTH AVENUE 6 SINGAPORE (637766) y SHOTTON LANE, CRAMLINGTON, NORTHUMBERLAND, (NE23 3JU), INGLATERRA (ENVASADO).



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

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60, CALLE 9 S/Nº
PQUE. INDUSTRIAL PILAR PROV. DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: CORDAPTIVE .

Clasificación ATC: C10AD02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA USARSE SOLO O EN
COMBINACION CON INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA COMO
COADYUVANTE DE LA DIETA PARA DISMINUIR EL COLESTEROL DE
LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD (C-LDL), LOS TRIGLICERIDOS (TG), LA
PROPORCION C -LDL: C- HDL, EL COLESTEROL NO HDL, LAS APO B, E
INCREMENTAR EL COLESTEROL DE LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD (C-
HDL) Y LA APO A-I EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA
(TIPO II a DE FREDICKSON, FAMILIAR HETEROCIGOTA Y NO FAMILIAR) O
DISLIPEMIA MIXTA (TIPO Iib DE FREDICKSON). EN PACIENTES CON HISTORIA
DE INFARTO DE MIOCARDIO (IM) O ENFERMEDADES DE ARTERIAS
CORONARIAS (EAC), LA NIACINA ESTA INDICADA PARA REDUCIR EL RIESGO
DE UN IM RECURRENTE NO FATAL. EN PACIENTES CON DISLIPEMIA, LA
NIACINA CON UN INHIBIDOR DE LA HMG-COA REDUCTASA O UN

CA



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

SECUESTRADOR DEL ÁCIDO BILIAR. ESTA INDICADA PARA RETRASAR EL PROGRESO O PROMOVER LA REGRESIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS. LA NIACINA TAMBIÉN ESTA INDICADA COMO TERAPIA ADJUNTA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON NIVELES MUY ALTOS DE TRIGLICERIDOS SERICOS (HIPERLIPIDEMIAS TIPOS IV Y V QUE PRESENTAN UN RIESGO DE PANCREATITIS Y NO RESPONDEN ADECUADAMENTE A UN ESFUERZO DIETÉTICO DETERMINADO PARA CONTROLARLOS.

Concentración/es: 1000 MG de NIACINA LP, 20.00 MG de LAROPIPRANT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NIACINA LP 1000 MG, LAROPIPRANT 20.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.7500 MG, LACTOSA HIDRATADA 128.4 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 150.0 MG, HIDROXIPROPILCELULOSA 9.000 MG, CELULOSA (MICROCRISTALINA) 128.4 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6.250 MG, ESTEARILFUMARATO DE SODIO 18.75 MG, CROSCARMELLOSA SODICA 12.00 MG, HIPROMELOSA 2208 75.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PVC RAYA ACLAR CON CUBIERTA DE ALUMINIO.

Presentación: POR 14, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: POR 14, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS.



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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30.C
PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: MSD TECHNOLOGY
SINGAPORE PTE., LTD (SINGAPUR); MERCK SHARP & DOHME LTD
(INGLATERRA) (ENVASADO).

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: UNIÓN
EUROPEA.

País de Procedencia: INGLATERRA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 21 TUAS SOUTH AVENUE 6
SINGAPORE (637766) y SHOTTON LANE, CRAMLINGTON, NORTHUMBERLAND,
(NE23 3JU), INGLATERRA (ENVASADO).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60, CALLE 9 S/Nº
PQUE. INDUSTRIAL PILAR PROV. DE BUENOS AIRES.

Se extiende a MERCK & CO INC. (EE.UU.), representada por MERCK SHARP & DOHME
(ARGENTINA) INC., el Certificado Nº 55498, en la Ciudad de Buenos Aires,
a los _____ días del mes de 09 ABR 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco
(5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº:

1649

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.