



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **4459**

BUENOS AIRES, **06 AGO 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009309-10-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BERNABO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ALIPAS DUO / EZETIMIBE - SIMVASTATIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10mg/10mg – 10mg/20mg – 10mg/40mg – 10mg/80mg, aprobada por Certificado N° 51.863.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 106 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4459

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ALIPAS DUO / EZETIMIBE - SIMVASTATIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10mg/10mg – 10mg/20mg – 10mg/40mg – 10mg/80mg, aprobada por Certificado N° 51.863 y Disposición N° 7822/04, propiedad de la firma LABORATORIOS BERNABO S.A., cuyos textos constan de fojas 44 a 52, 53 a 61 y 62 a 70.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7822/04 los prospectos autorizados por las fojas 44 a 52, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.863 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **4459**

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifiqúese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009309-10-9

DISPOSICION N°

js

4459

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4459** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.863 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BERNABO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ALIPAS DUO / EZETIMIBE - SIMVASTATIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10mg/10mg – 10mg/20mg – 10mg/40mg – 10mg/80mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7822/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008523-04-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5971/08.-	Prospectos de fs. 44 a 52, 53 a 61 y 62 a 70, corresponde desglosar de fs. 44 a 52.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

LABORATORIOS BERNABO S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.863 en la
Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....de 2010

06 AGO 2010

Expediente N° 1-0047-0000-009309-10-9

DISPOSICIÓN N°

js

4459

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

Proyecto de prospecto interno

425 34

ALIPAS DUO
EZETIMIBE
SIMVASTATIN
Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

	ALIPAS-DUO 10/10	ALIPAS-DUO 10/20	ALIPAS-DUO 10/40	ALIPAS-DUO 10/80
Ezetimibe	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Simvastatin	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Almidón pregelatinizado	23,25 mg	46,5 mg	93 mg	186 mg
Celulosa microcristalina	12,75 mg	25,50 mg	51 mg	102 mg
Acido cítrico anhidro	2,55 mg	5,10 mg	10,20 mg	20,4 mg
Estearato de magnesio	2,3 mg	2,3 mg	4,6 mg	9,2 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ polietilenglicol	2,1 mg	3,78 mg	5,25 mg	10,5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ lactosa/ triacetina/ dióxido de titanio	0,9 mg	1,62 mg	2,25 mg	4,5 mg
Simeticona emulsionada	60 mcg	108 mcg	150 mcg	300 mcg
Galato de propilo	50 mcg	100 mcg	200 mcg	400 mcg
Butilhidroxianisol	39 mcg	78 mcg	156 mcg	312 mcg
Lactosa c.s.p.	100 mg	200 mg	400 mg	800 mg

Acción terapéutica: Hipolipidemiante.

Clasificación ATC: C 10 A (Reductor de los lípidos séricos).

Indicaciones:

Hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar): como terapia adjunta a dieta, para reducir los niveles de colesterol total, LDL-C, Apo-B, triglicéridos y aumentar el colesterol HDL.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: para reducir el colesterol total y el LDL-C, como terapia adjunta a otros tratamientos hipolipidemiantes o si tales tratamientos no están disponibles.

Acción Farmacológica:

ALIPÁS DUO tiene un doble mecanismo de acción hipocolesterolemiantes ya que actúa inhibiendo la absorción de colesterol por el intestino (ezetimibe) y reduciendo la síntesis hepática de colesterol (simvastatin). La respuesta biológica comienza a las 2 semanas de tratamiento y llega al máximo a las 4-6 semanas; luego permanece estable mientras dure el tratamiento. La asociación disminuye el colesterol total plasmático, el colesterol LDL, los triglicéridos, la apo B y aumenta los valores de colesterol HDL.

Ezetimibe:

Reduce los niveles sanguíneos de colesterol por inhibición de la absorción de colesterol por las vellosidades del intestino delgado. A través de este mecanismo disminuye el almacenamiento de colesterol en el hígado y aumenta la depuración del colesterol sérico.

Su acción complementa la acción de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (simvastatin y otras estatinas).

Ezetimibe reduce los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL, Apo B y Triglicéridos y aumenta el colesterol HDL.

Simvastatin:

Simvastatin inhibe la HMG-CoA reductasa, enzima que cataliza la biosíntesis intracelular del colesterol en sus primeros estadios. Reduce el colesterol total en plasma, las fracciones de colesterol unidos a lipoproteínas: colesterol LDL, VLDL, apolipoproteína B y triglicéridos. Asimismo produce un aumento moderado del colesterol-HDL.

En estudios controlados del efecto de la asociación de ezetimibe con simvastatin se observó una disminución entre 27 y 50% del colesterol LDL y de un 14 a 24% de los triglicéridos y un aumento del colesterol HDL entre 2,7 y 9,3%. Las variaciones de los valores dependen de la enfermedad de base.

Farmacocinética:**Ezetimibe:**

Luego de su administración oral se absorbe y conjuga extensamente como un metabolito activo fenol-glucurónico (ezetimibe glucurónido).

El pico de concentración plasmática (C_{max}) se obtiene entre 4 y 12 horas y es de 3,4 a 5,5 ng/ml. La biodisponibilidad de ezetimibe es variable entre individuos. Dependiendo de esta variación individual se encuentra entre el 35 a 60%. La concentración máxima aumenta un 38% si se ingiere con alimentos de alto contenido graso. Ezetimibe puede ser administrado con o sin alimentos.

La unión a proteínas plasmática es alta, mayor al 90%.

Ezetimibe se metaboliza primariamente en el intestino delgado y en el hígado por glucuronización con posterior excreción biliar y renal. Una pequeña fracción sufre un metabolismo oxidativo.

Ezetimibe y ezetimibe-glucurónido, las dos sustancias activas, se encuentran en plasma en una proporción de 10 a 20% y 80 a 90% respectivamente. Ambos se eliminan lentamente con una vida media aproximada de 22 horas. La concentración plasmática exhibe picos que sugieren un reciclado enterohepático.

Se elimina, aproximadamente 78% en las heces y 11% en orina.

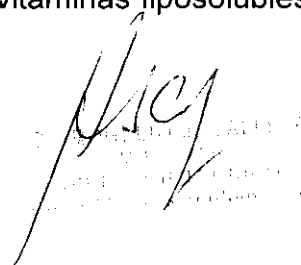
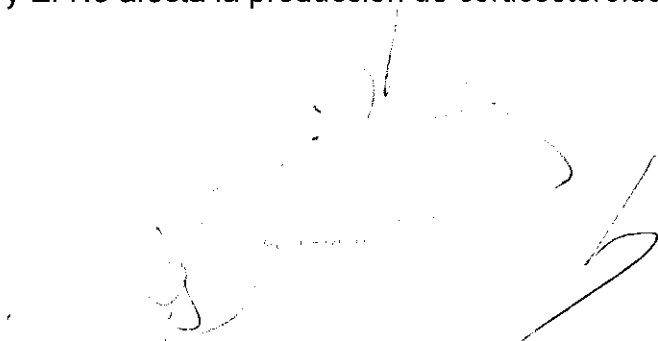
Pacientes mayores de 65 años: las concentraciones plasmáticas son el doble de las que se observan en los adultos jóvenes.

Sexo: las concentraciones plasmáticas son mayores en mujeres que en hombres.

Insuficiencia hepática: existe un marcado incremento de las concentraciones plasmáticas en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Como se desconoce el efecto de la exposición de ezetimibe en estos pacientes, su uso no se recomienda en estos casos.

Insuficiencia renal: las concentraciones plasmáticas de ezetimibe aumentan 1,7 veces con respecto a sujetos sanos pero dada su escasa eliminación por esta vía, no requiere ajuste de la dosis.

Ezetimibe no afecta la concentraciones plasmáticas de las vitaminas liposolubles A, D y E. No afecta la producción de corticosteroides.



Simvastatin:

Simvastatin se absorbe rápidamente luego de su administración oral. Debido a un importante primer paso metabólico por el hígado, su biodisponibilidad sistémica es del 4% de la dosis ingerida. Se hidroliza en el hígado a metabolitos activos e inactivos. El principal metabolito activo es beta hidroxíácido. Su unión a proteínas plasmáticas es mayor al 90%. La vida media es de 2 horas. Se elimina principalmente por vía biliar.

En insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min) tomar precauciones con dosis superiores a los 10 mg/día. Iniciar el tratamiento con precaución.

Posología – modo de administración:

Debido al riesgo aumentado de padecer enfermedad vascular aterosclerótica por hipercolesterolemia el tratamiento medicamentoso se debe acompañar de una dieta hipograsa.

La dosis inicial sugerida es de **ALIPÁS DUO 10/10** una vez al día pudiendo incrementarse la misma basada en la dosis de simvastatin (**ALIPAS DUO 10/20, 10/40 ó 10/80**). El aumento de dosis se realizará a las 4 semanas de iniciado el tratamiento hasta un máximo de 80 mg de simvastatin por día.

ALIPAS DUO se puede ingerir con o sin alimentos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación.

Embarazo.

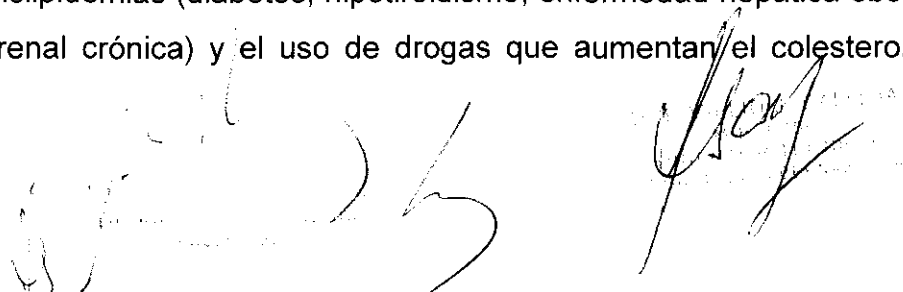
Lactancia.

Enfermedad hepática activa o elevación persistente de las transaminasas séricas.

Niños.

Advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con **ALIPAS DUO** se deben descartar enfermedades que causan dislipidemias (diabetes, hipotiroidismo, enfermedad hepática obstructiva, insuficiencia renal crónica) y el uso de drogas que aumentan el colesterol LDL y



disminuyen el colesterol HDL (progestágenos, anabólicos esteroideos y corticosteroides).

En esos casos se debe realizar el tratamiento de la enfermedad subsistente previamente.

Previo al tratamiento se debe realizar un perfil lipídico del paciente que incluya dosaje de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos, que servirán como guía del tratamiento.

Se deben considerar otros factores de riesgo cardiovascular que modifican el colesterol LDL como son: fumar cigarrillos, hipertensión arterial, historia familiar de accidente cardiovascular prematuro (personas menores de 55 años) mujeres de más de 55 años y cifras de HDL menores a 60 mg/dl. Se debe advertir al paciente que este es uno de los recursos para tratar la hipercolesterolemia que además debe acompañarse de medidas higiénico-dietéticas.

Antes de iniciar el tratamiento se recomienda efectuar un examen de la función hepática y repetirlo cada 4 a 6 meses durante los primeros 12 meses del tratamiento. Si el nivel de transaminasas aumenta en 3 veces su límite máximo y éste persiste, la terapéutica debe abandonarse.

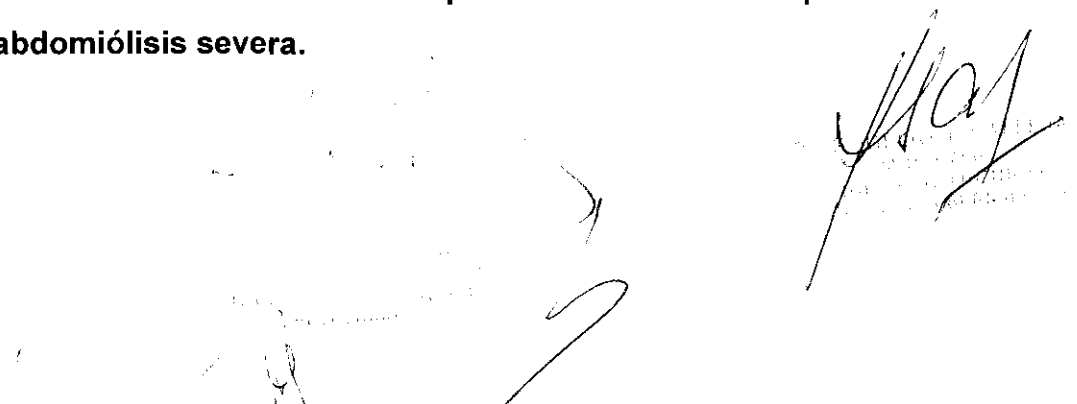
Simvastatin provoca un aumento moderado y transitorio de la fosfocreatínquinasa (CPK) plasmática de origen muscular. Se deben realizar determinaciones periódicas de CPK.

El aumento severo se manifiesta por mialgias difusas y debilidad muscular.

El riesgo de rabdomiólisis, que puede llevar a insuficiencia renal e incluso a la muerte, aumenta cuando se coadministra simvastatin y amiodarona. El riesgo de rabdomiólisis es dosis dependiente y aumenta cuando se administran dosis superiores a 20 mg por día de simvastatin simultáneamente con amiodarona.

Se debe advertir al paciente sobre la necesidad de consultar rápidamente si presenta dolor muscular, sensibilidad aumentada y debilidad muscular pues puede deberse a miopatía.

En estos casos se debe suspender el tratamiento para evitar el riesgo de rabdomiólisis severa.



La dosis de **ALIPAS DUO** no debe superar la de 10/20 mg en caso de recibir simultáneamente amiodarona o verapamilo debido a que la incidencia de miopatías aumenta con el uso conjunto.

Basado en el contenido de simvastatin en **ALIPAS DUO** el riesgo de miopatías y/o rabdomiólisis aumenta si se asocia con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como ciclosporina, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de proteasa para VIH, nefazodona, cantidades abundantes de jugo de pomelo, danazol. Este riesgo también aumenta con algunos hipolipemiantes, como ser la niacina en dosis mayores a 1 gramo por día. Se observó que el riesgo de miopatía es mayor en pacientes chinos que reciben simvastatin 40 mg o ezetimibe / simvastatin 10/40 mg coadministrado con niacina.

Por lo tanto el uso conjunto con las drogas citadas debe ser evitado. En caso de ser necesario la utilización de alguna de ellas se deberá suspender **ALIPAS DUO**.

La incidencia de miopatía o rabdomiólisis es proporcional a la dosis de simvastatin.

Hay también aumento de la frecuencia de miopatía con el uso simultáneo del simvastatin con fibratos y niacina.

Precauciones:

Si existiera un factor predisponente de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis, como infección aguda severa, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endócrinos o electrolíticos severos o epilepsia no controlada, el tratamiento debe interrumpirse.

Debe usarse con precaución en bebedores excesivos de alcohol por la posibilidad de insuficiencia hepática crónica preexistente.

Insuficiencia hepática: en caso de insuficiencia hepática moderada o severa no se recomienda el uso de **ALIPÁS DUO**.

El paciente debe ser advertido de informar a otros médicos que le prescriben nuevas medicaciones que están tomando **ALIPAS DUO**.

Carcinogénesis – Mutagénesis – Trastornos de la fertilidad:

En estudios en animales no se ha detectado aumento de la incidencia de tumores.

No hay evidencia de mutagenicidad en estudios realizados in vitro en microbios ni en cultivos de linfocitos humanos.

No se ha observado toxicidad reproductiva.

Embarazo y lactancia:

Su uso está contraindicado.

Interacciones medicamentosas:

Inhibidores potentes del citocromo P 3A4: aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación de simvastatin: itraconazol, ketoconazol, claritromicina, eritromicina, telitromicina, inhibidores de proteasa VIH, nefazodona, ciclosporina, grandes cantidades de jugo de pomelo (1 litro diario).

Danazol: aumenta el riesgo de miopatía o rabdomiólisis. La dosis de **ALIPAS DUO** no debe ser mayor de 10/10 mg/día si se coadministra con Danazol.

Amiodarona y verapamilo: aumento de la incidencia de miopatía con el uso simultáneo. La dosis de **ALIPAS DUO** en estos casos no debe ser mayor de 10/20 mg diarios.

Colestiramina: la administración simultánea disminuye la concentración plasmática de ezetimibe y consecuentemente su acción.

Fibratos: no se ha establecido la eficacia y seguridad del uso con ezetimibe. Aumenta el riesgo de rabdomiólisis en el uso conjunto con simvastatin. Además aumenta el riesgo de colelitiasis debido a que ezetimibe y los fibratos aumentan el colesterol en la vesícula biliar.

No se recomienda el uso simultáneo de fibratos con esta asociación.

Fenofibrato: aumenta las concentraciones de ezetimibe (Ver Fibratos).

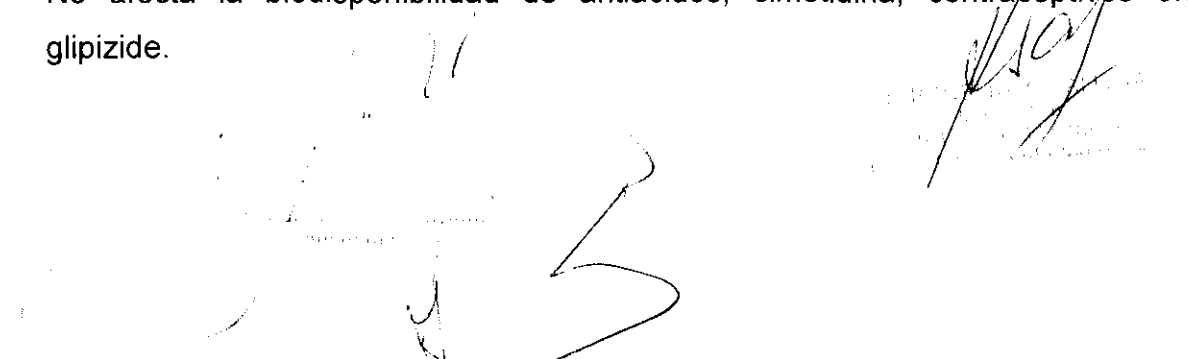
Gemfibrozil: aumenta las concentraciones de ezetimibe (Ver Fibratos).

Ciclosporina: su uso conjunto no se recomienda porque aumenta el riesgo de rabdomiólisis y además eleva las concentraciones de ezetimibe hasta 12 veces.

Anticoagulantes: aumento del efecto de warfarina y antivitaminas K.

Digoxina: el uso conjunto con simvastatin aumenta levemente las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se deben monitorear digoxina en estos pacientes.

No afecta la biodisponibilidad de antiácidos, cimetidina, contraceptivos orales, glipizide.



Diltiazem: El uso simultáneo de **ALIPAS DUO** 10/40 mg con diltiazem, debe evitarse, ya que aumenta el riesgo de miopatía.

Niacina: Se observó mayor riesgo de miopatía y rhabdomiólisis en pacientes que recibían simvastatin con niacina (≥ 1 g / día). Este riesgo es aún mayor en los pacientes chinos, se debe tener especial precaución.

Alteraciones de las pruebas de laboratorio:

No se han descrito

Reacciones adversas:

Son raras; la incidencia es del 2% y no provocaron suspensión del tratamiento en los estudios clínicos.

Piel: eccema, prurito, rash

Generales: fatiga, cefaleas, mareos, dolor torácico, reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema y rash.

Gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, constipación, flatulencia, náuseas, pancreatitis.

Infecciosos: infección viral, faringitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior.

Musculoesqueléticos: artralgia, dolor de espalda, mialgia; rara vez rhabdomiólisis, calambres.

Hematológicas: trombocitopenia.

Respiratorios: Tos.

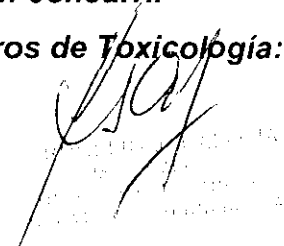
Sensoriales: progresión de cataratas, oftalmoplejía, vértigo

El efecto adverso más frecuente aunque ocasional es el aumento de transaminasas hepáticas y de la fosfocreatínquinasa plasmática de origen muscular.

Sobredosis:

No se han reportado casos de sobredosis. La sobredosis accidental requerirá tratamiento de soporte general.

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



4459

SL

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

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

"Mantener fuera del alcance de los niños"

Conservar en lugar seco preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

Presentación:

ALIPAS DUO 10/10; 10/20; 10/40 y 10/80: envases con 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51863.

Director Técnico: Rogelio José Calleja. Farmacéutico. Licenciado en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C 1416 ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

www.laboratoriosbernabo.com

Fecha de última revisión: .../.../...