



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº **9 2 8 9**

BUENOS AIRES, **17 AGO 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008826-16-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LIPONORM PLUS / ATORVASTATIN + EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 10/10: EZETIMIBE 10,00 mg - ATORVASTATINA CALCICA 10,34 mg; 20/10: EZETIMIBE 10,00 mg - ATORVASTATINA CALCICA 20,68 mg; aprobada por Certificado Nº 55.618.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un

ESV
✓



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 9 2 8 9

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 la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada LIPONORM PLUS / ATORVASTATIN + EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 10/10: EZETIMIBE 10,00 mg - ATORVASTATINA CALCICA 10,34 mg; 20/10: EZETIMIBE 10,00 mg - ATORVASTATINA CALCICA 20,68 mg; aprobada por Certificado N° 55.618 y Disposición N° 3153/10, propiedad de la firma DR. LAZAR Y CIA

1

SP
NSJ



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

DISPOSICIÓN Nº **9 2 8 9**

S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 31 a 54, para los prospectos y de fojas 55 a 76, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3153/10 los prospectos autorizados por las fojas 31 a 38 y la información para el paciente autorizada por las fojas 55 a 59, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo 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 Nº 55.618 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008826-16-9

DISPOSICIÓN Nº **9 2 8 9**

Jfs


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

ESV
VP



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.618 y de acuerdo a lo solicitado por la firma DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

9 2 8 9

Nombre comercial / Genérico/s: LIPONORM PLUS / ATORVASTATIN + EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 10/10: EZETIMIBE 10,00 mg - ATORVASTATINA CALCICA 10,34 mg; 20/10: EZETIMIBE 10,00 mg - ATORVASTATINA CALCICA 20,68 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3153/10.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001191-09-2.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 3153/10.	Prospectos de fs. 31 a 54, corresponde desglosar de fs. 31 a 38. Información para el paciente de fs. 55 a 76, corresponde desglosar de fs. 55 a 59.-

1

CP
NSV



2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.618 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**17 AGO 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-008826-16-9

DISPOSICIÓN Nº

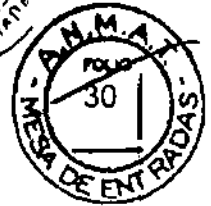
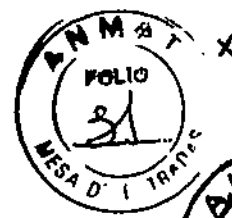
9 2 8 9

Jfs


DR. ROBERTO LEDESMA
Subsecretario Nacional
A.N.M.A.T.

ESV

Dr. LAZAR & Cía. S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO (POR TRIPLICADO)

LIPONORM® PLUS
ATORVASTATIN + EZETIMIBE
Comprimidos
Industria Argentina
Venta bajo receta

9 2 8 ' 9

17 AGO 2016

Formula:

Cada comprimido de LIPONORM® PLUS 10/10 contiene:

Ezetimibe 10,00 mg
Atorvastatina cálcica 10,34 mg
Celulosa microcristalina 48,44 mg
Povidona K30 2,69 mg
Laurilsulfato de sodio 4,31 mg
Estearato de magnesio 1,61 mg
Lactosa CD 63,51 mg
Croscarmelosa sódica 8,62 mg

Cada comprimido de LIPONORM® PLUS 20/10 contiene:

Ezetimibe 10,00 mg
Atorvastatina cálcica 20,68 mg
Celulosa microcristalina 74,38 mg
Croscarmelosa sódica 13,24 mg
Povidona K30 4,13 mg
Laurilsulfato de sodio 6,62 mg
Estearato de magnesio 2,47 mg
Lactosa CD 97,52 mg

Acción terapéutica:

El atorvastatín es un antilipémico, inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Ezetimibe es una nueva clase de compuestos hipolipemiantes que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y los esteroides vegetales relacionados. La administración concomitante de ezetimibe y atorvastatín es bien tolerada, con un perfil de seguridad similar al del atorvastatín administrado solo. Cuando se coadministra con atorvastatín, el ezetimibe reduce significativamente los niveles de LDL y triglicéridos e incrementa los niveles de HDL.

Indicaciones:

- Hipercolesterolemia primaria:

Liponorm® Duo está indicado como tratamiento adyuvante de la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total (CT), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), apolipoproteína B (apo B) y triglicéridos (TG); y para el incremento del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C); en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar).

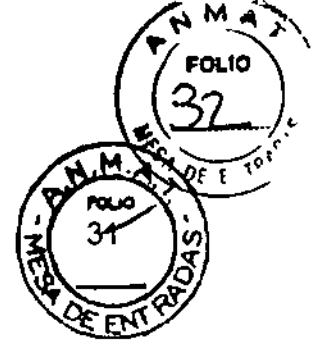
ESV

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIPFER
APODERADA



• **Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo):**

Liponorm® Duo está indicado para la reducción de los niveles elevados de CT y LDL-C en pacientes con HFHo. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, LDL aféresis).

Acción farmacológica:

El atorvastatín es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima que controla la biosíntesis del colesterol. El atorvastatín y sus metabolitos son activos farmacológicamente.


La inhibición de la HMG-CoA reductasa impide la conversión de HMG-CoA a mevalonato, paso limitante de la biosíntesis de colesterol. El bloqueo de la síntesis de colesterol en el hígado produce un incremento en el número de receptores para LDL y un aumento del catabolismo de colesterol LDL. Es posible que la disminución de la producción de LDL también resulte como consecuencia de la inhibición de la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), precursoras de LDL.

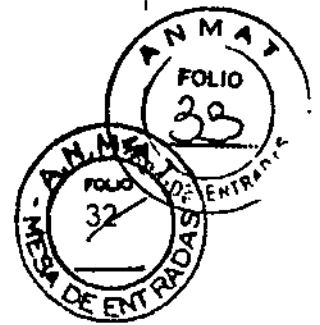
El ezetimibe es una sustancia activa y potente por vía oral, con un mecanismo de acción original que difiere del de otras clases de compuestos reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas, agentes secuestrantes de ácidos biliares [resinas], fibratos y estanoles vegetales). El ezetimibe se localiza en el ribete en cepillo de los enterocitos del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, dando lugar a una disminución en la llegada de colesterol intestinal al hígado. Esto determina una reducción en las reservas de colesterol hepático y un incremento en la depuración del colesterol de la sangre. El ezetimibe no aumenta la excreción de ácidos biliares (como los secuestrantes de ácidos biliares) y no inhibe la síntesis de colesterol en el hígado (como las estatinas). En un ensayo clínico de 2 semanas realizado en 18 pacientes hipercolesterolémicos el ezetimibe inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54% en comparación con el placebo. Al inhibir la absorción del colesterol intestinal, el ezetimibe reduce la llegada de colesterol al hígado. Las estatinas disminuyen la síntesis de colesterol en el hígado. La combinación de estos mecanismos diferentes brinda una reducción complementaria del colesterol. El ezetimibe, administrado junto con una estatina, determina una disminución de los niveles de CT, LDL-C, Apo B y TG, y un incremento del HDL-C en los pacientes con hipercolesterolemia, superior a la de cada tratamiento administrado solo.

Los ensayos clínicos demostraron que los niveles elevados de CT, LDL-C y Apo B, la principal proteína constitutiva de las LDL, promueven la aterosclerosis humana. Adicionalmente, la disminución de los niveles de HDL-C está asociada con el desarrollo de aterosclerosis. Los estudios epidemiológicos han establecido que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular varían directamente con la concentración de CT y LDL-C e inversamente con los niveles de HDL-C. Al igual que las LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos, incluyendo las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y los remanentes, también pueden promover la aterosclerosis.

Se llevaron a cabo una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad del ezetimibe en inhibir la absorción del colesterol. El ezetimibe inhibió la absorción de ¹⁴C-colesterol sin producir efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o vitaminas liposolubles A y D.

ESV


Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial
DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE
ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



Farmacocinética:

Atorvastatín:

El atorvastatín se absorbe en forma rápida y casi completa en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad es de alrededor del 12% de la dosis ingerida debido a un clearance en la mucosa gastrointestinal y/o a un importante metabolismo hepático de primer paso. El atorvastatín es extensamente metabolizado, acumulándose en el plasma metabolitos activos e inactivos. Aproximadamente el 98% del compuesto y de estos metabolitos están unidos a las proteínas. La mayor parte de los productos de degradación son excretados con las heces; en la orina se encuentra menos del 2%.

Las concentraciones plasmáticas máximas de atorvastatín y sus metabolitos activos se producen 1 a 2 horas después de una dosis oral. La vida media de eliminación es de 14 horas, pero la vida media de inhibición de la HMG-CoA reductasa es de 30 horas, debido a la actividad de los metabolitos activos.

Ezetimibe:

Absorción: Después de la administración oral, el ezetimibe se absorbe rápidamente y se une extensamente a un glucurónido fenólico (ezetimibe-glucurónido) farmacológicamente activo. La concentración plasmática máxima promedio (Cmax) del ezetimibe-glucurónido se alcanza en el lapso de una a dos horas y la del ezetimibe dentro de las 4 a 12 horas. La biodisponibilidad absoluta de ezetimibe no puede determinarse dado que el compuesto es virtualmente insoluble en el medio acuoso para inyección. La administración concomitante de alimentos (comidas ricas en grasas o no grasas) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de la droga. **Distribución:** El ezetimibe y el ezetimibe-glucurónido se ligan en un 99.7 % y un 88 a 92 % a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente. **Metabolismo:** El ezetimibe se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado a través de la conjugación con glucurónido (una reacción fase II) con la subsecuente excreción biliar. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción fase II). El ezetimibe y el ezetimibe-glucurónido son los principales compuestos derivados de la droga detectados en el plasma y constituyen aproximadamente un 10 a 20 % y un 80 a 90% del total de la droga en plasma, respectivamente. Tanto el ezetimibe como el ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma y evidencian una significativa recirculación hepática. La vida media del ezetimibe y del ezetimibe-glucurónido es de aproximadamente 22 horas. **Eliminación:** Con posterioridad a la administración de ¹⁴C-ezetimibe (20 mg) a humanos, el ezetimibe total dio cuenta de aproximadamente el 93% de la radioactividad total del plasma. Aproximadamente el 78% y el 11% de la radioactividad administrada se recuperaron en heces y orina, respectivamente, tras un período de recolección de 10 días. Después de 48 horas, no se registraron niveles detectables de radioactividad en plasma. **Pacientes pediátricos:** La absorción y el metabolismo del ezetimibe resultaron similares entre los niños y adolescentes (10 a 18 años) y los adultos. Tomando como base el ezetimibe total, no se encontraron diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos de la población de niños menores de 10 años. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes (9 a 17 años) está limitada a los pacientes con HFHo o sitosterolemia. **Pacientes geriátricos:** Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son aproximadamente el doble en los pacientes de edad avanzada (> 65 años) en comparación con los jóvenes (18 a 45 años). La reducción del LDL-C y el perfil de seguridad son comparables en las personas de edad avanzada y en los sujetos jóvenes tratados con ezetimibe. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes ancianos. **Insuficiencia hepática:** Después de una dosis única de ezetimibe de 10 mg, el área bajo la curva (AUC) promedio

ESV

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child Pugh 5 a 6), en comparación con los sujetos sanos. En un estudio de 14 días con dosis múltiples (10 mg diarios), en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntaje de Child Pugh 7 a 9), el AUC promedio de ezetimibe total aumentó alrededor de 4 veces entre el día 1 y el día 14, en comparación con los sujetos sanos. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Dado que no se conocen los efectos del aumento de exposición al ezetimibe en los pacientes con disfunción hepática moderada o grave (puntaje de Child Pugh > 9), no se recomienda el tratamiento con ezetimibe en estos pacientes (Ver Precauciones). Insuficiencia Renal: Luego de la administración de una dosis única de ezetimibe de 10 mg a pacientes con enfermedad renal grave (n=8; depuración de creatinina promedio \leq 30ml/min.), el AUC promedio del ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n=9). Este resultado no se considera clínicamente significativo. En los pacientes con insuficiencia renal no es necesario un ajuste de la dosis. Un paciente adicional en este estudio (post-transplante renal y recibiendo múltiples medicaciones, incluida ciclosporina) tuvo una exposición 12 veces mayor al ezetimibe total. Género: Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son levemente superiores (<20%) en las mujeres que en los hombres. La reducción del LDL-C y el perfil de seguridad resultaron comparables en los hombres y mujeres tratados con ezetimibe. Por lo tanto, no se requieren ajustes de la dosis vinculados al género.

Posología y administración:

El paciente debe estar sometido a una dieta hipolipemiante adecuada y debe continuar con la misma durante el tratamiento con LIPONORM® PLUS.

Las dosis deben adaptarse a cada paciente en particular de acuerdo con los niveles séricos de colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta obtenida. La dosis inicial recomendada de atorvastatín es de 10 mg diarios, administrados en una sola toma por la noche, que pueden ingerirse con alimentos o no. Si es necesario, la dosificación se incrementa, con intervalos de 4 semanas. La dosis recomendada de ezetimibe es 10 mg una vez por día, administrado en cualquier momento del día, con o sin los alimentos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado casos raros de miopía necrotizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de CPK, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.

Atorvastatín:

Se recomienda efectuar un examen de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante su transcurso. Ante un aumento de las transaminasas se repetirá rápidamente la determinación para confirmarla y luego se controlará a intervalos más cortos. Si el nivel de transaminasas aumenta al triple de su límite máximo normal y éste es persistente, el tratamiento debe ser interrumpido. LIPONORM® PLUS debe ser utilizado con precaución en pacientes que consumen importantes cantidades de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. En pacientes tratados con atorvastatín se observó frecuentemente un

ESV

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



aumento leve y transitorio de la concentración plasmática de la creatinfosfoquinasa (CPK) sin alcanzar habitualmente repercusión clínica. Se han informado raros casos de rabdomiólisis en pacientes con insuficiencia renal secundaria a mioglobinuria cuando se administran inhibidores de la HMG-CoA reductasa solos o simultáneamente con otros fármacos, como agentes inmunosupresores (incluida la ciclosporina en pacientes con trasplante cardíaco), gemfibrozil; dosis hipolipemiantes (> 1 g / día) de ácido nicotínico, o eritromicina (en pacientes gravemente enfermos). La miopatía y la rabdomiólisis se han asociado ocasionalmente con el uso de otros fibratos. Algunos enfermos que presentaron rabdomiólisis en asociación con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tenían insuficiencia renal preexistente, generalmente secundaria a diabetes de larga evolución. Cuando el médico contemple la posibilidad de una terapia combinada de atorvastatín con dosis hipolipemiantes de ácido nicotínico o con inmunosupresores, deberá evaluar con cuidado los beneficios y los riesgos potenciales y vigilar al paciente en busca de cualquier signo o síntoma de dolor, sensibilidad o debilidad muscular, en particular durante los meses iniciales del tratamiento y durante los períodos de aumento de las dosis de cualquiera de las drogas. En estas situaciones se considerará la conveniencia de determinar periódicamente la creatinfosfoquinasa (CPK), aunque esto no predice la aparición de miopatía severa. El tratamiento con LIPONORM® PLUS deberá interrumpirse temporalmente o discontinuarse en cualquier paciente que presente un factor de riesgo que lo predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ej., infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, traumatismos, trastornos metabólicos, endócrinos y electrolíticos severos, y convulsiones incontroladas). Debe considerarse la posibilidad de miopatía en todo paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la CPK. En este caso se suspenderá el tratamiento con LIPONORM® PLUS.

Insuficiencia hepática:

Debido a que no se conocen los efectos del incremento de la exposición a ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, no se recomienda el empleo de ezetimibe en estos pacientes.

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y eficacia del ezetimibe administrado en combinación con fibratos, por lo tanto, no se recomienda su co-administración (Ver Interacciones farmacológicas).

Interacciones farmacológicas

En los estudios preclínicos se ha demostrado que el ezetimibe no induce el sistema de enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el ezetimibe y las drogas que se sabe que son metabolizadas por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 ó N-acetiltransferasa.

El ezetimibe no tuvo efectos sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida, midazolam o warfarina durante la co-administración de las drogas. La administración concomitante de cimetidina con ezetimibe no tuvo efectos sobre la biodisponibilidad del ezetimibe.

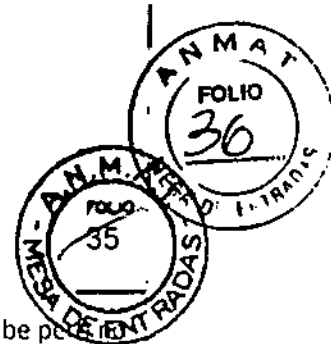
FSV

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

ELENA RUT ZIEPER
APODERADA



Antiácidos:

La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción del ezetimibe pero no tuvo efectos sobre la biodisponibilidad del mismo. Este descenso en la tasa de absorción no se considera clínicamente significativo.

Colestiramina:

La administración concomitante de colestiramina disminuyó el AUC promedio del ezetimibe total (ezetimibe + ezetimibe-glucurónido) aproximadamente un 55%. El incremento en la reducción del LDL-C derivado de agregar ezetimibe a la colestiramina puede verse reducido por esta interacción.

Fibratos:

La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozil aumentó las concentraciones de ezetimibe total (ezetimibe + ezetimibe-glucurónido) aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente; no obstante, estas elevaciones no se consideran clínicamente significativas. No se ha establecido la seguridad y eficacia del ezetimibe administrado con fibratos.

Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, dando lugar a colelitiasis. En un ensayo preclínico en perros, el ezetimibe incrementó el colesterol en la bilis vesicular. Aunque se desconoce si este hallazgo preclínico es aplicable a los humanos, no se recomienda la administración combinada de ezetimibe con fibratos hasta que se estudie su uso en pacientes.

Estatinas:

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas durante la co-administración de ezetimibe con atorvastatín, simvastatina, pravastatina, lovastatina o fluvastatina.

Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad y desarrollo:

En estudios de dos años realizados en ratones y ratas, el ezetimibe no fue carcinogénico. En una serie de pruebas in vivo e in vitro el ezetimibe no resultó genotóxico. Las combinaciones de ezetimibe con atorvastatín, simvastatina, pravastatina o lovastatina no demostraron genotoxicidad en una serie de ensayos in vivo e in vitro. El ezetimibe no afectó la fertilidad de las ratas machos o hembras. El ezetimibe no fue teratogénico en ratas o conejos y no afectó el desarrollo prenatal o postnatal. La administración concomitante de ezetimibe y estatinas no fue teratogénico en ratas o conejos y no afectó el desarrollo prenatal o postnatal. La administración concomitante de ezetimibe y estatinas no fue teratogénica en ratas. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas (fusión esternal, fusión de las vértebras caudales, reducción en el número de vértebras caudales) cuando el ezetimibe (1000 mg/kg/día, 150 veces la exposición humana a 10 mg diarios, en base al AUC_{0-24h} de ezetimibe total) se administró en combinación con lovastatina (2,5 y 25 mg/kg), simvastatina (5 y 10 mg/kg), pravastatina (25 y 50 mg/kg) o atorvastatín (5,25 y 50 mg/kg). La exposición a la forma farmacológicamente activa de la estatina varió de 1,4 (atorvastatín) a 547 (lovastatina) veces la exposición humana a 10 mg diarios (simvastatina o atorvastatín) ó 20 mg diarios (lovastatina y pravastatina) en base al AUC_{0-24h}.

Embarazo:

Categoría X. LIPONORM® PLUS está contraindicado durante el embarazo. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen la biosíntesis del colesterol y el colesterol es esencial para la replicación del ADN, síntesis de esteroides y membranas celulares, LIPONORM® PLUS puede

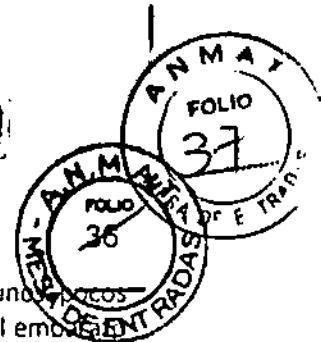
ESV

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se han recibido unos pocos informes de anomalías congénitas en neonatos cuyas madres fueron tratadas durante el embarazo con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento con atorvastatín. El Atorvastatín debe administrarse a mujeres en edad fértil sólo cuando sea altamente improbable que esas mujeres conciban. Si la paciente queda embarazada mientras toma esta droga, la administración de atorvastatín debe discontinuarse y la paciente debe ser advertida de los riesgos potenciales para el feto.

Uso durante la lactancia

Los estudios en ratas han demostrado que el ezetimibe se excreta en la leche. Se desconoce si el atorvastatin o el ezetimibe se excretan en la leche humana; por lo tanto LIPONORM® PLUS no debe administrarse a las mujeres durante la lactancia a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

Reacciones adversas:

Miopatía necrotizante inmunomediada (frecuencia desconocida).

Los estudios clínicos de 8 a 14 semanas de duración, en los cuales se administró 10 mg diarios de ezetimibe sólo o en combinación con una estatina, a 3366 pacientes demostraron que el ezetimibe comúnmente fue bien tolerado, las reacciones adversas usualmente fueron leves y transitorias, la incidencia global de efectos secundarios reportada con ezetimibe fue similar a la comunicada con placebo, y la tasa de interrupción de la terapia debida a experiencias adversas fue comparable entre el ezetimibe y el placebo.

Las siguientes reacciones adversas comunes ($\geq 1\%$, $< 10\%$) vinculadas a la droga se informaron en los pacientes que recibieron tratamiento con ezetimibe administrado solo (n=1691) o en combinación con una estatina (n=1675).

El ezetimibe administrado como droga única: cefalea, dolor abdominal, diarrea.

El ezetimibe co-administrado con una estatina: cefalea, fatiga, dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, náuseas, incremento del ALT (TGP), incremento de AST (TGO), mialgia.

Valores de laboratorio: En estudios clínicos controlados como monoterapia la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST ≥ 3 X VSN (valor superior normal), consecutiva) fue similar entre ezetimibe (0.5 %) y placebo (0.4 %). En los ensayos de administración concomitante, la incidencia fue del 1,2% en los pacientes tratados con ezetimibe en combinación con una estatina y del 0.4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones por lo general fueron asintomáticas, no se asociaron con colestasis y retornaron a los valores basales después de interrumpido el tratamiento o con la continuación del mismo (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Los aumentos clínicamente importantes de la CPK (≥ 10 X VSN) en los pacientes tratados con ezetimibe, administrado solo o en combinación con una estatina fueron similares a las elevaciones observadas con el placebo o la estatina cuando se administraron solos, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

ESV

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

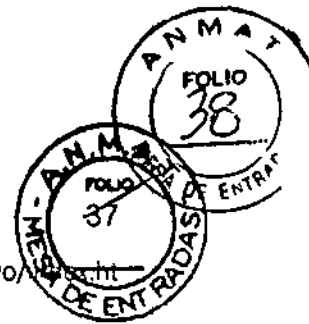

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIPFER
APODERADA

Dr. LAZAR & Cía. S.A.

9 2 8 ' 9



http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/
ml

Uso en pediatría:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LIPONORM® DUO en niños.

Sobredosis:

No se informaron casos de sobredosis con la administración de ezetimibe. La administración de ezetimibe a la dosis de 50 mg/ día, a 15 sujetos, por hasta 14 días, generalmente fue bien tolerada. No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis. En caso de una sobredosis el paciente deberá ser tratado en forma sintomática y deberán instituirse medidas de soporte. Debido a la extensa unión a proteínas plasmáticas, no se sugiere utilizar hemodiálisis para facilitar el clearance de atorvastatín.

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

Hospital de Clínicas Gral. San Martín (011) 4961-6001

Hospital de niños R. Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

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

Presentación:

Comprimidos de 10/10 mg: 30,60, 100, 500 y 1000 siendo los tres últimos para uso hospitalario.

Comprimidos de 20/10 mg: 30,60, 100, 500 y 1000 siendo los tres últimos para uso hospitalario.

Conservación:

Mantener el envase cerrado y protegido de la luz, entre 15 y 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55.618

Dr. LAZAR y Cía S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Última revisión de prospecto:

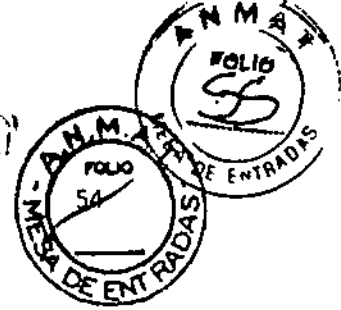
NSA

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial



PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE (POR TRIPLICADO)

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE TOMAR EL MEDICAMENTO

Este medicamento puede obtenerse bajo prescripción médica.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema actual. No lo recomiende a otras personas.
- Si necesita información adicional o consejo, consulte a su farmacéutico.
- Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado CONSULTAR A UN MÉDICO.

En este prospecto:

1. Qué contiene Liponorm® Plus y qué es atorvastatin y ezetimibe
2. Para qué se utiliza
3. Quiénes no pueden recibir este medicamento
4. Antes de tomar Liponorm® Plus
5. Posibles efectos adversos.
6. Cómo tomar Liponorm® Plus
7. Información adicional para el paciente

1 ¿Qué contiene Liponorm® Plus?

Liponorm® Plus Cada comprimido de 10/10 mg contiene: atorvastatin 10 mg y ezetimibe 10 mg. Excipientes c.s.

Liponorm® Plus Cada comprimido de 20/10 mg contiene: atorvastatin 20 mg y ezetimibe 10 mg. Excipientes c.s.

Acción Terapéutica:

Este medicamento contiene atorvastatin y ezetimibe. El primero pertenece a un grupo de drogas denominadas "estatinas." El atorvastatin reduce los niveles sanguíneos de colesterol "malo" (lipoproteína de baja densidad, o LDL, por sus siglas en inglés) y triglicéridos, mientras aumenta los niveles del colesterol "bueno" (lipoproteína de alta densidad, o HDL, por sus siglas en inglés).

Por otro lado, el ezetimibe se suma al efecto reductor de colesterol de las estatinas disminuyendo la absorción del colesterol en el tubo digestivo,

ESN

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



2 ¿Para qué se usa Liponorm® Plus?

Liponorm® Plus se utiliza para reducir las grasas como el colesterol y los triglicéridos en la sangre cuando una dieta baja en grasas y los cambios en el estilo de vida por si solos han fracasado. Durante el tratamiento debe seguirse una dieta estándar baja en colesterol.

3 ¿Qué personas no pueden recibir Liponorm®?

No use este medicamento:

- Si Ud. sabe que es alérgico a algunos de los ingredientes del medicamento.
- Si tiene una enfermedad del hígado;
- Si usted está embarazada o amamantando.
- Si es una mujer en edad fértil y no utiliza medidas anticonceptivas adecuadas.

La experiencia en población pediátrica es limitada por lo que no se recomienda el uso de Liponorm® Plus en niños.

4 ¿Qué cuidados debo tener antes de tomar este medicamento?

Si Ud. está tomando algún otro medicamento, si está embarazada o si está dando pecho a su bebé, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Para asegurarse que atorvastatin/ezetimibe es seguro para usted, dígame a su médico si usted tiene:

- dolor o debilidad muscular;
- antecedentes de enfermedad del hígado;
- antecedentes de enfermedad del riñón;
- antecedentes de accidente cerebrovascular;
- algún trastorno de la glándula tiroidea;
- si usted bebe más de 2 bebidas alcohólicas al día.

Ciertas otras drogas pueden aumentar su riesgo de problemas musculares graves, y es muy importante que su médico conozca si está usando alguna de estas. Dígame a su médico todos los medicamentos que usa, y cualquiera que comience o deje de usar, especialmente:

- antibióticos o medicinas contra los hongos;
- uso de anticonceptivos
- medicamentos para reducir el colesterol;
- medicamentos para el corazón;
- medicamentos para tratar el VIH o SIDA.

Esta lista no está completa. Otras drogas pueden interactuar con atorvastatin/ezetimibe, incluyendo medicamentos que se obtienen con o sin receta, vitaminas, y productos herbarios. No todas las interacciones posibles aparecen en esta guía del medicamento.

ESV

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



5 ¿Qué cuidados debo tener mientras estoy tomando este medicamento?

Como todo medicamento Liponorm® Plus puede causar efectos adversos en algunas personas, pero no a todas.

Busque atención médica de emergencia si tiene **síntomas de una reacción alérgica**: ronchas, dificultad para respirar; hinchazón de la cara, labios, lengua, o garganta.

En casos raros, atorvastatin/ezetimibe puede afectar y lesionar el tejido muscular, llevando (en cuadros graves) a una insuficiencia renal. Llame a su médico de inmediato si usted siente dolor muscular inexplicable, sensibilidad, o debilidad especialmente si usted también tiene fiebre, cansancio inusual, y orina oscura.

También llame a su médico de inmediato si usted tiene:

- problemas del riñón—orina escasa, dolor o dificultad al orinar, hinchazón en sus pies o tobillos, sensación de cansancio o le falta aire al respirar;
- problemas del hígado--náusea, dolor en la parte superior del estómago, picazón, sensación de cansancio, pérdida del apetito, orina oscura, materia fecal de color arcilla, ictericia (color amarillo de la piel u ojos); o
- signos de accidente cerebrovascular--entumecimiento o debilidad repentina (especialmente en un lado de su cuerpo), dolor de cabeza repentino y severo, dificultad para hablar, problemas con la visión o el equilibrio.

Efectos secundarios comunes pueden incluir:

- dolor muscular o de las articulaciones;
- diarrea;
- malestar estomacal.
- alteraciones en análisis de sangre que pueden mostrar un funcionamiento anormal del hígado

Ante cualquier duda o aparición de algún otro síntoma durante el tratamiento, consulte con su médico.

6 ¿Cómo se usa Liponorm® Plus?

Siga exactamente las instrucciones de administración de Liponorm® Plus indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Pida a su médico que le aclare cualquier cuestión que no entienda contenida en el prospecto que acompaña al medicamento.

La dosis normal de Liponorm® Plus es un comprimido por día. Los comprimidos de Liponorm® Plus deben tragarse enteros con un vaso de agua y pueden tomarse a cualquier hora del día con o sin comida.

Es aconsejable tomar la medicación en el mismo horario cada día. Sin embargo, si usted olvida tomar una dosis de esta medicación, siga con la siguiente en el momento usual. No duplique la dosis.

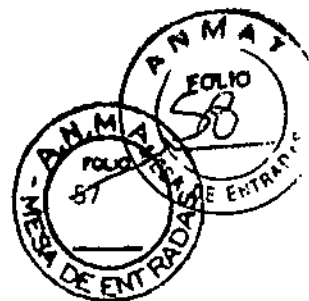
Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

ESV



No cambie su dosis de Liponorm® Plus sin la previa aprobación de su médico.
No se auto-medique con Liponorm® Plus. No ingiera mayor cantidad de Liponorm® Plus que lo indicado por su médico.

7 ¿Qué debo hacer ante una sobredosis o si tomé más cantidad de la necesaria?

Si usted ha tomado por accidente demasiados comprimidos de Liponorm® Plus consulte con su médico de inmediato.
Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

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

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

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4941-8650

Hospital de Clínicas Gral. San Martín: (011) 4961-6001

¿Tiene Ud. alguna pregunta?

Laboratorio Dr. Lazar

011-5550-2900

www.lazar.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Presentación:

Comprimidos de 10/10 mg: 30,60, 100, 500 y 1000 siendo los tres últimos para uso hospitalario.

Comprimidos de 20/10 mg: 30,60, 100, 500 y 1000 siendo los tres últimos para uso hospitalario.

Conservación:

Mantener el envase cerrado y protegido de la luz, entre 15 y 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.618

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

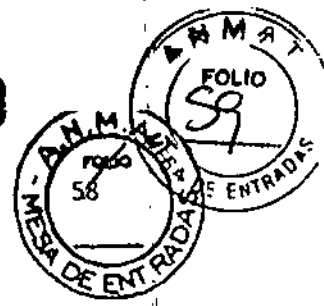
DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

ESV

Dr. LAZAR & Cía. S.A.

9 2 8 9



Dr. LAZAR y Cía S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Última revisión de prospecto:

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


DR. EDUARDO FERNÁNDEZ
GERENTE


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

ESV