



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **0325**

BUENOS AIRES, **18 ENE 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022194-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. representante en Argentina de MERCK SHARP & CO. INC. (EEUU), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CORDAPTIVE / NIACINA LP - LAROPIPRANT, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 1000 mg - 20 mg, aprobada por Certificado N° 55.498.

S, 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.

g r 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.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 0325

Que a fojas 117 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 CORDAPTIVE / NIACINA LP - LAROPIPRANT, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 1000 mg - 20 mg, aprobada por Certificado Nº 55.498 y Disposición Nº 1649/10, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. representante en Argentina de MERCK SHARP & CO. INC. (EEUU), cuyos textos constan de fojas 38 a 91.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1649/10 los prospectos autorizados por las fojas 38 a 55, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 0325

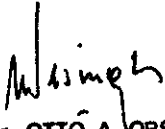
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.498 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-022194-11-1

DISPOSICIÓN N°

0325


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Jr^{nc}

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**0.325** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.498 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. representante en Argentina de MERCK SHARP & CO. INC. (EEUU), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: CORDAPTIVE / NIACINA LP - LAROPIPRANT, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 1000 mg - 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1649/10.-


S,

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-019260-08-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 4900/11.-	Prospectos de fs. 38 a 91, corresponde desglosar de fs. 38 a 55.-

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 MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. representante en



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

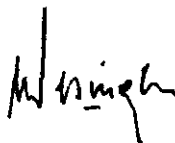
Argentina de MERCK SHARP & CO. INC. (EEUU), Titular del Certificado de Autorización N° 55.498 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de 18 ENE 2012

Expediente N° 1-0047-0000-022194-11-1

DISPOSICIÓN N°

nc

0325


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





PROYECTO DE PROSPECTO

CORDAPTIVE®

NIACINA LP / LAROPIPRANT

1000 mg / 20 mg

Comprimidos

0725

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

CLASE TERAPEUTICA:

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

Niacina:

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

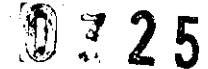
Laropiprant:

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

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Ejecutivo

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Según Código ATC: Hipolipemiante – 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, la apolipoproteína 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 Fredrickson¹, familiar heterocigótica y no-familiar) o dislipidemia mixta (Tipo IIb de Fredrickson¹).

- En pacientes con historia de infarto de miocardio (IAM) o enfermedades de arterias coronarias (EAC), la niacina está indicada para reducir el riesgo de un IAM 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.

- 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 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.

R

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

0325

¹ Clasificación de hiperlipoproteinemias:

Tipo	lipoproteínas elevadas	Lípidos elevados	
		Mayor	Menor
I (rara)	Quilomicrones	TG	Colesterol
IIa	LDL	Colesterol	
IIb	LDL, VLDL	Colesterol	TG
III (rara)	IDL	Colesterol/TG	
IV	VLDL	TG	Colesterol
V (rara)	Quilomicrones, VLDL	TG	Colesterol

TG= Triglicéridos
LDL= Lipoproteína de baja densidad

VLDL= Lipoproteína de muy baja densidad
IDL= Lipoproteína de densidad intermedia

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

CORDAPTIVE (niacina LP/laropirant) 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 contengan alcohol y las comidas picantes, 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.

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 2 g/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.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. ALFREDO WALKINSON
Director Médico
Apostrado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

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).

0325

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.

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.

MECANISMO DE ACCION:

CORDAPTIVE contiene niacina LP (ácido nicotínico) y laropiprant. El componente de niacina de CORDAPTIVE reduce los niveles de LDL-C, colesterol total (CT), lipoproteínas de muy baja densidad-colesterol (VLDL-C), la Apo B (componente proteico principal de las LDL y VLDL), TG, y la Lipoproteína (a) (Lp (a)) y eleva el nivel de HDL-C y apo AI (componente proteico principal de HDL).

Laropiprant suprime el efecto adverso de ruborización asociado a la administración de niacina.

Laropiprant no afecta a las concentraciones de lípidos ni interfiere con los efectos del ácido nicotínico sobre los lípidos.

Niacina:

Los mecanismos por los que la niacina modifica el perfil lipídico del plasma no se entienden completamente. La niacina inhibe la liberación de ácidos grasos libres (AGL) del tejido adiposo y reduce su concentración plasmática transitoriamente.

La menor disponibilidad de los ácidos grasos libres puede disminuir la captación hepática de ellos y la incorporación a TG transportados en VLDL, que se acompaña de reducción de los niveles de VLDL-C y Apo B. Dado que el LDL se forma por el catabolismo de VLDL, la reducción de la producción hepática de VLDL-C puede contribuir a la reducción de plasma de LDL-C y del colesterol total. Explicaciones adicionales que no invocan la reducción de ácidos grasos libres en plasma como el motor central de la reducción de TG incluyen la inhibición mediada por niacina de la lipogénesis *de novo* o esterificación de ácidos grasos en TG en el hígado.

Laropiprant:

La ruborización asociada a la niacina está mediada por la liberación de prostaglandina D₂ (PGD₂) en la piel. Hay dos receptores acoplados a proteína G para PGD₂: DP₁ y DP₂. Los estudios genéticos y farmacológicos en modelos animales han demostrado que DP₁,

A R

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico 4
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

pero no DP₂, juega un papel clave en la vasodilatación inducida por niacina. A diferencia de la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que inhiben la producción de prostaglandinas múltiples, laropiprant es un antagonista potente y selectivo de DP₁ que inhibe la ruborización inducida por niacina, bloqueando específicamente la acción de PGD₂ en DP₁.

0325

FARMACOCINETICA:

Absorción:

Niacina

Después de una dosis de 2 g de niacina LP administrada por vía oral en forma de dos comprimidos de CORDAPTIVE con los alimentos, la niacina se absorbe con un tiempo medio hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) de 4 horas, un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (ABC_{0-última}) de aproximadamente 58,0 µM·h, y un pico de concentración plasmática medio de (C_{max}) de aproximadamente 20,2 µM. La biodisponibilidad (con o sin alimentos) es de por lo menos 72% sobre la base de la recuperación de la dosis de niacina en orina. La biodisponibilidad oral de la niacina no se ve alterada cuando se toma con una comida rica en grasa.

Laropiprant

Después de una dosis de 40 mg de laropiprant administrada por vía oral en forma de dos comprimidos de CORDAPTIVE con los alimentos, laropiprant se absorbió rápidamente con un T_{max} promedio de 1 hora, un ABC_{0-∞} de aproximadamente 13 µM·h y una C_{max} media de aproximadamente 1,6 µM. La velocidad y grado de absorción no se altera con una comida rica en grasas.

La farmacocinética de laropiprant es lineal, mostrando incrementos en la ABC y la C_{max} aproximadamente proporcionales a la dosis y sin evidencia de que el clearance sea tiempo dependiente.

La biodisponibilidad absoluta media de laropiprant es aproximadamente el 71% tras una dosis de 40 mg administrado como dos comprimidos de CORDAPTIVE después del ayuno nocturno.

Distribución:

Niacina

Menos del 20% de la niacina está unida a las proteínas del suero.

Laropiprant

El volumen medio de distribución en estado estacionario después de una dosis única de 40 mg por vía intravenosa de laropiprant a sujetos sanos es de aproximadamente 70 litros.

Laropiprant se une en gran medida (> 99%) a las proteínas plasmáticas y su unión es independiente de la concentración. Laropiprant atraviesa la placenta en ratas y conejos.

Metabolismo:

Niacina

La niacina (ácido nicotínico) sufre un metabolismo de primer paso a través de dos vías que dependen de la dosis y de la velocidad de absorción. La primera vía resulta en la formación de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y nicotinamida. En los seres humanos, la nicotinamida es predominantemente metabolizada a N-metilnicotinamida (MNA) y N-metil-2-piridona-5-carboxamida (2PY). En la segunda vía, la glicina se conjuga con niacina para formar Ácido Nicotinúrico (NUA). A bajas dosis de niacina o bajas velocidades de absorción, la primera vía predomina. A dosis más altas o altas





MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Aprobado 5

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Dr. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
AUTORIDAD NACIONAL 15436

velocidades de absorción, el vía del NAD es saturable, y una fracción cada vez mayor de la dosis oral llega al torrente sanguíneo sin cambios como ácido nicotínico. La vía de conjugación con glicina no se satura en el rango de dosis clínicamente relevantes, ya que el aumento de las concentraciones plasmáticas de NUA es proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 1g a 2g.

Laropiprant

Laropiprant se metaboliza principalmente por acil-glucuronidación y en menor medida por metabolismo oxidativo, seguido por eliminación del glucurónido en heces (vía biliar) y orina. Laropiprant y su conjugado acil glucurónido son los principales componentes que circulan en el plasma humano. Estudios *in vitro* han demostrado que el conjugado acil glucurónido de laropiprant tuvo al menos una afinidad 65 veces menor para DP₁ en comparación con laropiprant, por lo que no se espera que contribuya a la actividad global de laropiprant en DP₁. El componente principal (73% de la radiactividad) en las heces es laropiprant (que comprende la droga no absorbida y/o conjugado hidrolizado de ácido glucurónico). En la orina, el principal componente relacionado con la droga es el conjugado acil glucurónido (64% de la radiactividad), con pequeños aportes del compuesto original (5%). El metabolismo oxidativo de laropiprant es catalizado principalmente por CYP3A4, mientras que varias isoformas de UGT (1A1, 1A3, 1A9 y 2B7) catalizan la acil-glucuronidación.

Eliminación:

Niacina

La niacina se excreta en orina en forma de metabolitos.

Laropiprant

Laropiprant se elimina principalmente por acil-glucuronidación, seguido por la eliminación del glucurónido en heces (a través de la bilis) y orina. Tras la administración oral de ¹⁴C-laropiprant en seres humanos, aproximadamente el 68% de la dosis se recuperó en heces (principalmente como compuesto original, comprendiendo droga no absorbida y/o conjugado ácido glucurónico hidrolizado) y el 22% se recuperó en la orina (principalmente en forma de metabolitos). La mayoría de la dosis se excreta dentro de las 96 horas. La vida media terminal aparente ($t_{1/2}$) a luego de una dosis de 40 mg de laropiprant administrada como dos comprimidos de CORDAPTIVE con los alimentos fue de aproximadamente 17 horas. El estado estacionario farmacocinético se alcanza dentro de 2 días después de una dosificación diaria de laropiprant, con un mínimo de acumulación en el ABC (aproximadamente 1,3 veces) y C_{max} (aproximadamente 1,1 veces).

FARMACODINAMIA:

Niacina

Efectos en los lípidos:

Los estudios clínicos y epidemiológicos demuestran que niveles elevados de colesterol total (CT), LDL-C, Apo B y TG promueven la aterosclerosis humana y son factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Por el contrario, los niveles más altos de HDL-C y Apo A1 se asocian con un menor riesgo cardiovascular.

Estudios clínicos han demostrado que disminuyendo el LDL-C disminuye el riesgo cardiovascular. Una alta relación HDL₂/HDL₃ se asocia a una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular. Se cree que el HDL participa en el transporte reverso del colesterol de los tejidos al hígado, para suprimir la inflamación vascular asociada con la aterosclerosis, así como también tiene efectos antioxidantes y antitrombóticos.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Aprobado 6

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Al igual que el LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos y colesterol, como las VLDL, las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y los remanentes, también pueden promover la aterosclerosis. La Lp (a) es una partícula de LDL modificada asociada también a un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular. Los niveles elevados de TG en plasma se encuentran con frecuencia en una tríada con bajos niveles de HDL-C y pequeñas partículas de LDL, así como también en asociación con factores de riesgos metabólicos no lipídicos para Enfermedad Cardíaca Coronaria (ECC). Como tales, los niveles de TG totales en plasma no han demostrado ser un factor de riesgo independiente de cardiopatía coronaria.

Se cree que las partículas de LDL pequeñas y densas son las partículas LDL más aterogénicas.

La niacina (ácido nicotínico) en dosis de gramos reduce los niveles de LDL-C, colesterol total, TG, VLDL-C, Apo B (La principal proteína de LDL), y la Lp (a). La niacina también eleva los niveles de HDL-C y su principal proteína Apo A1.

La niacina eleva la subfracción HDL₂ en mayor medida que la subfracción HDL₃, aumentando así la relación HDL₂/HDL₃. Además, la niacina ha demostrado que causa un cambio relativo en la distribución de las subclases de LDL pequeñas, densas a las grandes partículas de LDL. La relevancia clínica de este efecto exige más investigaciones.

El Coronary Drug Project, un estudio de cinco años de duración que finalizó en 1975, demostró que el ácido nicotínico tuvo un efecto beneficioso estadísticamente significativo, consistente en la disminución de la incidencia de infartos de miocardio (IAM) recurrentes no mortales en varones de 30 a 64 años de edad con antecedentes de IAM. Aunque la mortalidad total fue similar en los dos grupos al cabo de cinco años, en el período de seguimiento de quince años la incidencia acumulada de muertes fue un 11 % menor en el grupo de ácido nicotínico que en el grupo placebo.

Laropiprant

Supresión de la ruborización inducida por Niacina:

La ruborización asociada a la niacina se debe a la vasodilatación de la piel y se caracteriza por enrojecimiento de la piel, sensación de calor, picor u hormigueo, especialmente en la cabeza, cuello y parte superior del torso. La vasodilatación inducida por Niacina está mediada principalmente por PGD₂ liberada por las células de la piel. Después de una dosis oral única de niacina, un aumento sustancial de los niveles plasmáticos de 9 α , 11 β -PGF₂, un metabolito de la PGD₂, coincidió con la aparición de ruborización. La niacina no aumenta los metabolitos de histamina o el principal metabolito urinario de Prostaglandina E₂ (PGE₂).

Laropiprant es un antagonista potente y selectivo del subtipo DP₁ del receptor de PGD₂, el cual se ha demostrado en estudios en animales que es la vía principal de ruborización inducida por niacina. Se ha demostrado que Laropiprant es eficaz en la reducción de los síntomas de ruborización inducidos por la niacina. La reducción de los síntomas de ruborización (evaluados por cuestionarios de pacientes) se correlacionó con una reducción de la vasodilatación inducida por niacina (evaluado por medio de determinaciones del flujo sanguíneo en la piel). En sujetos sanos que recibieron CORDAPTIVE, un pretratamiento con 325 mg de aspirina no tuvo efectos beneficiosos adicionales en la reducción de ruborización inducida por niacina en comparación con CORDAPTIVE solo.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Adoptado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Efectos sobre la función plaquetaria:

Laropiprant es un antagonista potente y selectivo del receptor DP₁ de PGD₂. Sin embargo, también tiene afinidad para el receptor de tromboxano A₂ (TP), si bien es aproximadamente 190 veces menos potente en TP, en comparación con DP₁.

La función plaquetaria fue evaluada en una serie de estudios con laropiprant. Las dosis terapéuticas de laropiprant no tuvieron ningún efecto clínicamente relevante sobre las medidas de la función plaquetaria incluyendo el tiempo de sangría y estudios de agregación plaquetaria inducidos por colágeno. Un estudio demostró que laropiprant no alteró el efecto antiplaquetario de la aspirina y no afectó el tiempo de sangría asociado con aspirina. (Vea interacciones medicamentosas, Laropiprant.)

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los componentes activos o a cualquiera de los excipientes.
- Disfunción hepática significativa o inexplicable.
- Ulcera 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 donde 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 transaminasas fueron reversibles después de la interrupción de CORDAPTIVE .

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 6 meses). Deben supervisarse los pacientes que desarrollan niveles de transaminasas aumentados hasta que los valores se hayan estabilizado. Si persiste un aumento en ALT o AST de \geq

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



3X del LSN, se recomienda la reducción de la dosis o la suspensión del uso de CORDAPTIVE .

0325

Efectos en el Sistema Músculo Esquelético:

Rabdomiólisis y miopatías son reacciones adversas conocidas de las estatinas y otras drogas reductoras del colesterol.

Se han asociado raros casos de rabdiomiólisis y miopatías 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 rabdiomiólisis asociado a CORDAPTIVE en comparación con el brazo del control relevante (placebo o estatina sola). En estudios mundiales multinacionales 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). En estos estudios, no se registró un exceso de miopatías o rabdomiólisis asociado a CORDAPTIVE comparado con el grupo control (placebo o estatina sola).

En un estudio doble ciego actualmente en curso realizado en China, Inglaterra y Escandivia, un análisis preliminar del comité independiente de seguimiento de seguridad reveló que la incidencia de miopatía entre aproximadamente 4.700 pacientes ingleses/escandinavos tratados con CORDAPTIVE 2 g/40 mg coadministrado con simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg es similar a la incidencia global de 0,08% reportado en la información de prescripción de simvastatina 40mg. Sin embargo, en aproximadamente 3.900 pacientes chinos en el mismo tratamiento, la incidencia es más alta que la esperada (aproximadamente 0,9%). El riesgo de miopatía no aumentó entre 8.600 pacientes chinos, ingleses o escandinavos en el grupo control (placebo más simvastatina 40 mg o ezetimibe/simvastatina 10/40 mg).

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 determinación de CK sérica periódicamente en tales situaciones, pero no hay garantía de que tales revisiones evitan la ocurrencia de miopatía severa.

Dado que la incidencia de miopatía es mayor que la esperada en pacientes chinos, se debe tener precaución cuando se trata a estos pacientes con CORDAPTIVE coadministrado con simvastatina o ezetimibe/simvastatina, (particularmente dosis de simvastatina de 40 mg o más).

Como el riesgo de miopatía con estatinas está relacionado a la dosis, el uso de CORDAPTIVE con 80 mg de simvastatina o ezetimibe/simvastatina 10/80 mg no está recomendado en pacientes chinos. Se desconoce si existe un riesgo incrementado de miopatía en otros pacientes asiáticos tratados con CORDAPTIVE coadministrado con simvastatina o ezetimibe/simvastatina.

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.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Datto Goldental
DIRECTOR/TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Efecto en la Glucemia:

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 hipoglucémante fue permitido). Los 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 IAM, 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

La niacina no fue teratogénica en ratas a dosis de 300 mg/kg/día o en conejos a dosis de 300 mg/kg/ día (253 y 104 veces el ABC humana de la niacina sobre la base de la dosis diaria recomendada de niacina LP en dos comprimidos de CORDAPTIVE). Se observó una ligera disminución de la ganancia media de peso materno y el peso corporal fetal, una ligera disminución de la osificación de las vértebras sacrocaudales, y un aumento de la incidencia de osificación incompleta de la vértebra cervical, esternebra, e hioides en el feto, a dosis orales de 1.000 mg/kg/día en ratas (por lo menos 959 veces el ABC humana de la niacina sobre la base de la dosis diaria recomendada de niacina LP en dos comprimidos de CORDAPTIVE). Similares cambios relacionados con el tratamiento se observaron en dosis orales de 900 mg/kg/día en conejos (por lo menos 629 veces el ABC humana de la niacina sobre la base de la cantidad diaria recomendada de niacina LP en dos comprimidos de CORDAPTIVE).



0325

Laropiprant

El laropiprant no resultó teratogénico en ratas en dosis de hasta 100 mg/kg/día o conejos a dosis de hasta 125 mg/kg/día (153 y 438 veces la exposición humana basado en el ABC de la dosis humana diaria para adulto recomendada de laropiprant 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 laropiprant 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 laropiprant se excreta en la leche materna. Los estudios en ratas han mostrado que laropiprant 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 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.

Handwritten initials 'R' and 'A'.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Aprobado 11

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

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 .

0325

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 Benedict).

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

Clopidogrel: En un estudio clínico, no hubo ningún efecto significativo de laropiprant 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.

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

Ácido acetilsalicílico y Clopidogrel: en un estudio clínico en pacientes dislipémicos que recibían aspirina concomitante a clopidogrel, Laropiprant indujo una inhibición transitoria (4 horas luego de la dosis) de la función plaquetaria *in vivo* (evaluada como el tiempo de sangría y estudios de agregación plaquetaria), pero tuvo poco efecto a través del intervalo

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALBERTO WILKINSON
Director Médico
Aprobado 12

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

de las dosis. Los pacientes que reciban CORDAPTIVE concomitantemente con aspirina y clopidogrel deben ser cuidadosamente monitoreados.

0325

Efectos de Otros Fármacos en Laropiprant

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

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= 4.747, N=2.548 tomando CORDAPTIVE), 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 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 tres 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 2 g/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).

R

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC
Dr. FRANCIS WILKINSON
Director Médico
Autorizado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

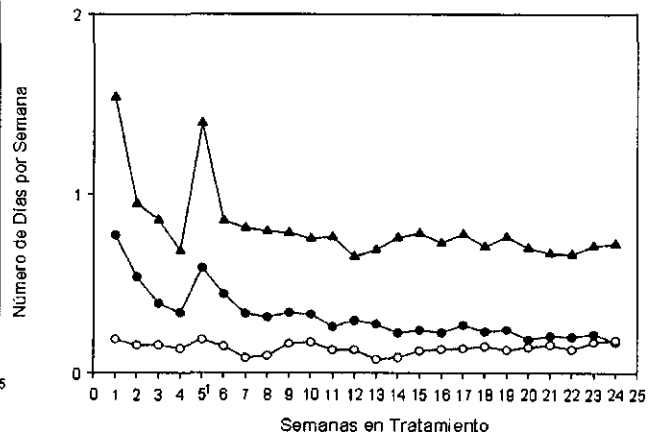
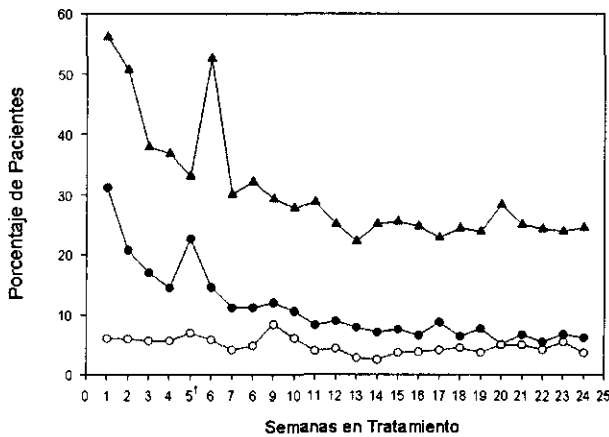
25

* Niacina LP es un componente de CORDAPTIVE

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

En un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo de 32 semanas de duración para evaluar los efectos de la discontinuación de laropirant después del tratamiento crónico con CORDAPTIVE, los pacientes con dislipidemia fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes tres grupos:

- 1) CORDAPTIVE 1 g/20 mg durante 4 semanas seguido de 2 g/40 mg durante 28 semanas;
- 2) CORDAPTIVE 1 g/20 mg durante 4 semanas, 2 g/40 mg durante 16 semanas, seguido de 2 g de niacina LP sola durante 12 semanas;
- 3) Placebo.

Handwritten mark resembling a stylized '9' or '0'.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
DR. SEBASTIÁN DARIO GOLDENTUL
Médico
Autorizado

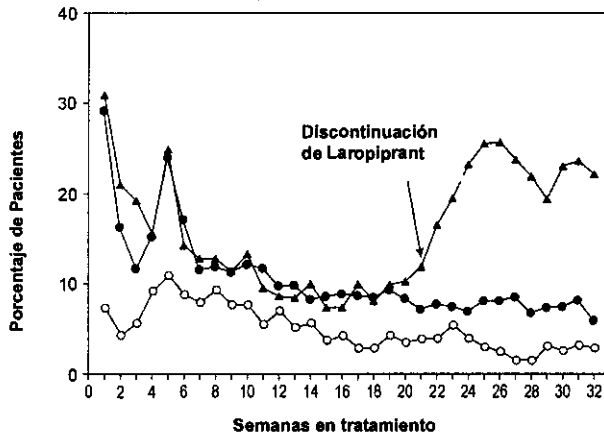
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



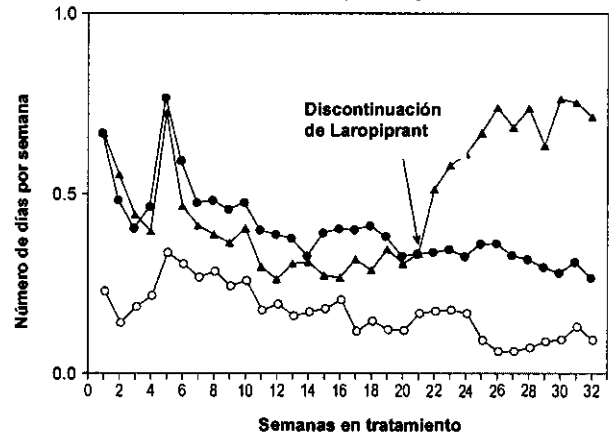
Los pacientes a los cuales se les retiró el componente laropirant de CORDAPTIVE luego de 20 semanas, experimentaron significativamente mayor ruborización después de dicha discontinuación respecto a los pacientes que continuaron tomando CORDAPTIVE durante toda la duración del estudio en términos de incidencia (Porcentaje de pacientes con ruborización de intensidad moderada o severa, $p < 0,001$) y frecuencia (número de días a la semana con ruborización de intensidad moderada o severa, $p < 0,001$) (Ver evolución en el tiempo en la Figura 2). Durante el período ciego de 12 semanas de discontinuación de laropirant, aproximadamente el 80% de los pacientes restantes tratados con CORDAPTIVE experimentaron ruborización leve o no la presentaron, en comparación con aproximadamente el 51% de los pacientes que habían sido retirados de laropirant (niacina LP solamente). La incidencia y frecuencia de ruborización moderada o severa en pacientes tratados con CORDAPTIVE en la duración del estudio disminuyó y se acercó a la de pacientes que recibieron placebo.

Figura 2

Panel A. Porcentaje de pacientes con síntomas de ruborización moderada o severa entre las semanas 1-32



Panel B. Número promedio de días por semana con síntomas de ruborización moderada a severa entre las semanas 1-32



- CORDAPTIVE
- ▲ CORDAPTIVE → Niacina LP (Discontinuación de Laropirant a la semana 21.)
- Placebo

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

[Handwritten signature]

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALFREDO WALKINSON
Directo Médico
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Goldental
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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):

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).

Experiencia Post comercialización y otras 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 (con o sin estatinas) o en $<1\%$ de los pacientes que toman CORDAPTIVE (o el componente de niacina de CORDAPTIVE con o sin estatinas) 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

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALBERTO WILKINSON
Director Médico
Asesorado

16

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Trastornos del sistema inmunológico: shock anafiláctico, 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.

0325

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

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos saludables, las dosis solas de hasta 900 mg de laropiprant 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 laropiprant 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"

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WINSTON
Director Médico
Apoderado 17

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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.

0325

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.498

Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico.

Última Revisión ANMAT: ...

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

R

SM

WPC-MK0524A-T-102011

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Ampoderado

18

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436