



"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.

DISPOSICIÓN N°

6570

BUENOS AIRES,

21 JUN. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006498-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LIPIBEC PLUS 10/10 - 20/10 / ATORVASTATIN - EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN 10mg - EZETIMIBE 10mg; ATORVASTATIN 20mg - EZETIMIBE 10mg; aprobada por Certificado N° 55.157.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

VP
ESU

7



"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.

DISPOSICIÓN N°

6570

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 presentado para la Especialidad Medicinal denominada LIPIBEC PLUS 10/10 - 20/10 / ATORVASTATIN - EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN 10mg - EZETIMIBE 10mg; ATORVASTATIN 20mg - EZETIMIBE 10mg; aprobada por Certificado N° 55.157 y Disposición N° 4460/09, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 54 a 98.

7

40
E3N



"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.

DISPOSICIÓN N° **6570**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4460/09 los prospectos autorizados por las fojas 54 a 68, 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 N° 55.157 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 Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006498-16-3

DISPOSICIÓN N° **6570**

Jfs

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

ESV SP



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° **6570**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.157 y de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LIPIBEC PLUS 10/10 - 20/10 / ATORVASTATIN - EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ATORVASTATIN 10mg - EZETIMIBE 10mg; ATORVASTATIN 20mg - EZETIMIBE 10mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4460/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-021568-08-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 3139/16.	Prospectos de fs. 54 a 98, corresponde desglosar de fs. 54 a 68.-

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

VP
ESV

7



"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.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma IVAX ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización
Nº 55.157 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes
de...21 JUN. 2016

Expediente Nº 1-0047-0000-006498-16-3

DISPOSICIÓN Nº 6570

Jfs

Dr. ROBERTO LEIDE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP
ESV



6570

21 JUN. 2016



Lipibec Plus 10/10
Atorvastatin 10 mg – Ezetimibe 10 mg
Comprimidos recubiertos

Lipibec Plus 20/10
Atorvastatin 20 mg – Ezetimibe 10 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de Lipibec Plus 10/10 contiene:

Atorvastatin (Como Atorvastatin cálcico)	10,00 mg
Ezetimibe	10,00 mg
Lactosa monohidrato	120,10 mg
Povidona K30	7,50 mg
Croscarmelosa sódica	3,70 mg
Laurilsulfato de sodio	7,50 mg
Almidón glicolato de sodio	3,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,00 mg
Celulosa microcristalina	32,80 mg
Fumaril estearato de sodio	2,00 mg
Opadry II 85F 28751	7,97 mg
Laca rojo punzó 4R al 20%	0,03 mg

Cada comprimido recubierto de Lipibec Plus 20/10 contiene:

Atorvastatin (Como Atorvastatin cálcico)	20,00 mg
Ezetimibe	10,00 mg
Lactosa monohidrato	125,20 mg
Povidona K30	7,50 mg
Croscarmelosa sódica	3,75 mg
Laurilsulfato de sodio	7,50 mg
Almidón glicolato sodico	3,75 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Celulosa microcristalina	64,50 mg
Fumaril estearato de sodio	2,50 mg
HP Opadry II 85F 28751	6,70 mg
Laca rojo punzó 4R al 20%	0,30 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA:

Hipolipemiente.
CODIGO ATC: C10BA05

INDICACIONES:

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

En pacientes adultos con enfermedad coronaria, o sin evidencias de la misma pero con múltiples factores de riesgo tales como edad, tabaquismo, hipertensión, bajo HDL colesterol o historia familiar de enfermedad coronaria temprana, atorvastatin se encuentra indicada para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio.
- Reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares.

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	--

ESV



6570

Group Member

- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina.

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

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES:

Atorvastatin

Atorvastatin es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan a través del flujo sanguíneo como parte de complejos de lipoproteínas. Mediante la ultracentrifugación, estos complejos se dividen en fracciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad), IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (lipoproteínas de baja densidad) y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Los TG y el colesterol son incorporados en el hígado a las VLDL y liberados en el plasma para distribuirse en los tejidos periféricos. Las LDL se forman a partir de las VLDL y son catabolizadas principalmente a través del receptor LDL de alta afinidad.

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

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

Ezetimibe

Ezetimibe es un compuesto reductor de lípidos que inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol y fitoesteroides relacionados. Ezetimibe actúa a nivel del borde en cepillo de la célula epitelial entérica del intestino delgado disminuyendo tanto la llegada del colesterol al hígado como sus reservas, también aumenta la depuración del colesterol en la sangre. En estudios realizados en animales, Ezetimibe inhibió la absorción de C14 colesterol sin interferir sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol y vitaminas solubles (A y D). En ensayos clínicos Ezetimibe inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54 % en comparación con el placebo. En estudios clínicos se ha demostrado que Ezetimibe reduce el CT, LDL-C, TG y apo B, incrementando al mismo tiempo las HDL en pacientes con hipercolesterolemia. La inhibición de la absorción del colesterol intestinal producida por Ezetimibe sumada a la disminución de la síntesis de colesterol en el hígado por los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), constituyen mecanismos de acción complementarios que proveen una reducción adicional del colesterol sérico. La administración conjunta de Ezetimibe y una estatina disminuye los niveles de CT, LDL-C, apo B y TG e incrementa el HDL-C, con una eficacia superior a la obtenida con

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	--

ESV



6520

Group Member



cada droga administrada por separado. No se ha establecido el efecto del Ezetimibe sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, tanto administrado solo como en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Farmacocinética:

Atorvastatin

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

Absorción:

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

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

Distribución:

El volumen medio de distribución de Atorvastatin es de aproximadamente 565 litros. Atorvastatin se encuentra en menos del 98% ligado a las proteínas plasmáticas. Una relación sangre-plasma de aproximadamente 0,25 indica una penetración pobre de la droga en los glóbulos rojos. Basado en observaciones en ratas, Atorvastatin probablemente puede ser excretado en la leche en humanos.

Metabolismo:

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

Excreción:

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

Poblaciones especiales:

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

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

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

- Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática alcohólica crónica las concentraciones en plasma de Atorvastatin se encuentran marcadamente aumentadas. La Cmax y la AUC son cuatro veces

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	--

ESV



6570 Group Member

mayores en pacientes con enfermedad Child-Pugh A. En pacientes con la enfermedad Child-Pugh B la Cmax aumenta aproximadamente 16 veces y la AUC aumenta 11 veces (ver CONTRAINDICACIONES).

Ezetimibe

Absorción:

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

Distribución:

Se unen a las proteínas plasmáticas humanas el 99.7% del Ezetimibe y el 88 - 92% del glucurónido de Ezetimibe.

Metabolismo:

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

Eliminación:

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

Poblaciones especiales:

- Niños: En un estudio durante 7 días con 10 mg/día de ezetimibe, la absorción y metabolismo fueron similares en adolescentes (10 a 18 años) y los adultos. No hay diferencias farmacocinéticas entre los adolescentes y los adultos. No hay datos farmacocinéticos disponibles en niños menores de 10 años. La experiencia clínica en pacientes de 10 a 18 años se ha limitado a pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica o con sitosterolemia.
- Ancianos: Las concentraciones plasmáticas de Ezetimibe total son aproximadamente el doble en los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) que en pacientes más jóvenes (de 18 a 45 años). La disminución del LDL-C y el perfil de seguridad son similares en los de edad avanzada y en los jóvenes tratados con Ezetimibe, por lo que no es necesario hacer ajustes de la dosificación.
- Insuficiencia hepática: Después de una única dosis de 10 mg de Ezetimibe, el promedio del área bajo la curva (AUC) de Ezetimibe total fue aproximadamente 1.7 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6) que en los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada al Ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o intensa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9), no se recomienda tratar con Ezetimibe a esos pacientes (ver POSOLOGIA - DOSIFICACION/ MODO DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES).
- Insuficiencia renal: Después de una única dosis de 10 mg de Ezetimibe en pacientes con enfermedad renal grave (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min/1.73 m²), el promedio de AUC de Ezetimibe total fue aproximadamente 1.5 veces mayor que en 9 sujetos sanos. Ese resultado no se considera clínicamente importante. No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con deterioro renal.
- Género: Las concentraciones plasmáticas de Ezetimibe total son ligeramente mayores (menos de 20%) en las mujeres que en los hombres. La disminución del LDL-C y el perfil de seguridad son similares en los hombres y en las mujeres tratados con Ezetimibe, por lo que no es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación según el sexo del paciente.

POSOLOGIA - DOSIFICACION/ MODO DE ADMINISTRACION:

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia mixta

Durante el tratamiento con LIPIBEC PLUS el paciente deberá realizar una dieta estándar para disminuir el colesterol. La dosis de Atorvastatin más Ezetimibe deberá ajustarse individualmente de acuerdo a los niveles basales de LDL-C, las metas recomendadas en las guías internacionales, y la respuesta terapéutica del paciente.

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	--

NSV



6570 Group Member

Se aconseja tomar una sola dosis diaria por la noche con o sin alimentos.

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

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

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

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

- Empleo en pacientes con deterioro de la función renal: La enfermedad renal leve a moderada no requiere modificación de las dosis de Atorvastatin ni de Ezetimibe. Si se considera necesario tratar a pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min/1.73 m²), las dosis diarias mayor a 10 mg de Atorvastatin más 10 mg de Ezetimibe deben emplearse con precaución.

- Administración conjunta con otros medicamentos:

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

Hipercolesterolemia homocigota familiar:

La dosis máxima de Ezetimibe en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 10 mg por día y la dosis de Atorvastatin es de 10 a 80 mg una vez al día. LIPIBEC PLUS 10/10 ó 20/10 puede ser administrado como un complemento de otros tratamientos para reducir el colesterol en estos pacientes (por ej. aféresis de LDL) o si tales tratamientos no estuvieran disponibles.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

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

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

ADVERTENCIAS:

Prevención de accidentes cerebrovasculares por reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL):

En un análisis post-hoc de los subtipos de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes sin enfermedad coronaria que sufrieron un accidente cerebrovascular reciente o accidente isquémico transitorio, hubo una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en pacientes que iniciaron atorvastatina 80 mg en comparación con el placebo. El aumento del riesgo se observó sobre todo en pacientes con ACV hemorrágico previo o infarto lacunar al inicio del estudio. Para los pacientes con ACV hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance de riesgos y beneficios de atorvastatina 80 mg es incierto y el riesgo potencial de accidente cerebrovascular hemorrágico se debe considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento.

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	--

ESV

Miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM):

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

Miopatía y rabdomiólisis:

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

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Historia previa de toxicidad muscular con estatina o fibrato
- Historia previa de enfermedad hepática y / o cuando se consumen cantidades importantes de alcohol
- En personas de edad avanzada (edad > 70 años), la necesidad de tal medida debe ser considerada, de acuerdo con la presencia de otros factores predisponentes para rabdomiólisis
- Situaciones en las que se puede producir un aumento de los niveles plasmáticos, como interacciones medicamentosas (véase la sección "Interacción con otros medicamentos") y poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas.

En tales situaciones, el riesgo del tratamiento debe ser considerado en relación con un posible beneficio, y se recomienda seguimiento clínico.

Si los niveles de CPK están significativamente elevados (> 5 veces el LSN) previo al inicio, no se debe iniciar el tratamiento.

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

En ensayos clínicos no se observó un exceso en la incidencia de miopatía o rabdomiólisis asociadas al uso de Ezetimibe en comparación con el grupo control recibiendo placebo o bien un inhibidor de la HMG-CoA reductasa solo. En ensayos clínicos la incidencia de una elevación de la CPK mayor a 10 veces el límite superior normal fue 0,2% para el Ezetimibe versus 0,1% para el placebo y 0,1% para la combinación Ezetimibe más inhibidor de la HMG-CoA reductasa versus 0,4% para el inhibidor de la HMG-CoA reductasa solo.

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

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

- Inhibidores potentes del CYP3A4: Ciclosporina, Itraconazol, Ketoconazol, Eritromicina, Claritromicina, Telitromicina, Inhibidores de la proteasa del VIH, Nefazodona, o cantidades elevadas de jugo de pomelo (más de 950 ml por día), particularmente cuando se utilicen dosis elevadas de Atorvastatin.
- Gemfibrozil: particularmente cuando se utilicen dosis elevadas de Atorvastatin.
- Otras drogas reductoras de los lípidos (otros Fibratos o Niacina a dosis >1gr/día), que puedan causar miopatía cuando se las administra solas.
- Danazol: particularmente con dosis elevadas de Atorvastatin.

Consecuentemente:

1. El uso concomitante de Atorvastatin más Ezetimibe con Ciclosporina, Itraconazol, Ketoconazol, Eritromicina, Claritromicina, Telitromicina, Inhibidores de la proteasa del VIH, Nefazodona, o cantidades elevadas de jugo de pomelo (más de 950 ml por día) debe ser evitado. Si el tratamiento con Itraconazol, Ketoconazol, Eritromicina, Claritromicina o Telitromicina no puede ser evitado se

IVAX Argentina S.A.
ROSANA B. COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX

TEVI

6570

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

Musculoesqueléticas: en ensayos clínicos no se observó un exceso en la incidencia de miopatía o rabdomiólisis asociadas al uso de Ezetimibe en comparación con el grupo control recibiendo placebo o bien un inhibidor de la HMG-CoA reductasa solo. En ensayos clínicos la incidencia de una elevación de la CPK mayor a 10 veces el límite superior normal fue 0,2% para el ezetimibe versus 0,1% para el placebo y 0,1% para la combinación ezetimibe más inhibidor de la HMG-CoA reductasa versus 0,4% para el inhibidor de la HMG-CoA reductasa solo.

Enzimas hepáticas:

Los inhibidores de HMG-CoA reductasa, al igual que algunas otras terapias para reducir el colesterol, se han asociado con anomalías bioquímicas de la función hepática. Las elevaciones persistentes de las transaminasas séricas (> 3 veces el límite superior de lo normal [LSN] que ocurrieron en 2 o más ocasiones) aparecieron en el 0,7% de los pacientes que recibieron Atorvastatin en ensayos clínicos. La incidencia de estas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3% para 10, 20, 40 y 80 mg, respectivamente. En los ensayos clínicos un paciente desarrolló ictericia. Los aumentos en las pruebas de función hepática en otros pacientes no se asociaron con ictericia ni con otros signos ni síntomas clínicos. Cuando se disminuyó la dosis, se interrumpió o discontinuó la droga, los niveles de transaminasas volvieron a los valores del pretratamiento o similares sin secuelas. 18 de 30 pacientes con elevaciones persistentes de las pruebas de función hepática, continuaron el tratamiento con una dosis reducida de Atorvastatin.

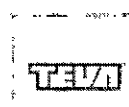
Se recomienda que las pruebas de la función hepática se realicen antes y a las 12 semanas después de la iniciación de la terapia y antes de cualquier incremento de la dosis y periódicamente después de la misma (por ej. cada 6 meses). Los cambios de las enzimas hepáticas ocurren en los primeros 3 meses del tratamiento con Atorvastatin. Los pacientes que desarrollan un aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitoreados hasta que se resuelvan las anomalías.

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

IVAX Argentina S.A.
ROSANA B. COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

ESV



Group Member
6570

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

PRECAUCIONES:

Función endocrina: Los inhibidores del HMG-CoA reductasa interfieren con la síntesis de colesterol y, teóricamente, pueden atenuar la producción de esteroides adrenal y/o gonadal. Estudios clínicos han demostrado que Atorvastatin no reduce la concentración de Cortisol en plasma basal o deteriora la reserva adrenal. Los efectos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados en un número adecuado de pacientes. Se desconocen los efectos, si los hubiere, sobre el eje pituitario-gonadal en mujeres durante la premenopausia. Se debe prestar atención si se administra en forma concomitante un inhibidor de la reductasa HMG-CoA con drogas que pueden disminuir los niveles o actividad de las hormonas esteroideas endógenas, tales como Ketoconazol, Espironolactona y Cimetidina. Alteraciones en los resultados de pruebas de Laboratorio: La coadministración de Atorvastatin y Ezetimibe, puede producir aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas (de la SGOT y/o la SGPT al triple o más del límite superior normal, de manera consecutiva). Estos aumentos atribuidos al Atorvastatin fueron generalmente asintomáticos, no se asociaron con colestasis, y cesaron al suspender o al continuar el tratamiento. También pueden observarse de la CPK (a diez o más veces el límite superior de los valores normales) atribuidos también al Atorvastatin que ceden al suprimir el tratamiento (Ver Precauciones).

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

Diabetes Mellitus: Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, incrementan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de desarrollar diabetes, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual es necesario en algunos casos el tratamiento específico de la diabetes. Este riesgo, sin embargo, se ve sobrepasado por la reducción en el riesgo cardiovascular con estatinas y por lo tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento. Los pacientes con riesgo (glucemia 100 a 125 mg/dL, IMC > 30, triglicéridos elevados, hipertensión arterial) deben ser monitoreados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

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

Interacciones con otros medicamentos:

No se ha demostrado interacción farmacocinética de importancia al administrar conjuntamente Atorvastatin y Ezetimibe. No se ha observado ninguna interacción clínica de importancia entre Ezetimibe y medicamentos que son metabolizados por los citocromos P-450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la acetiltransferasa. Atorvastatin es metabolizado por CYP3A4, pero no inhibe su actividad, por lo tanto no es de esperar que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El uso concomitante de Atorvastatin con las siguientes drogas inhibidoras potentes del CYP3A4 incrementa el riesgo de miopatía y rabdomiólisis: Ciclosporina, Itraconazol, Ketoconazol, Eritromicina, Claritromicina, Telitromicina, Inhibidores de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Nefazodona, o cantidades elevadas de jugo de pomelo (más de 950 ml por día). (Ver Advertencias – Miopatía y Rabdomiólisis).

La asociación de Atorvastatin y Ezetimibe con otras drogas hipolipemiantes que pueden causar miopatía incrementa el riesgo de padecer dicha patología. El uso conjunto con Gemfibrozil, y en menor medida con otros Fibratos o Niacina a dosis mayores a 1 g/día, incrementa el riesgo de miopatía. (Ver Advertencias – Miopatía y Rabdomiólisis).

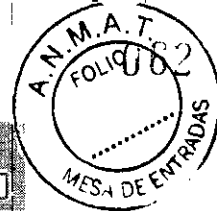
Información a pacientes: Se le debe advertir a los pacientes que deben informar de inmediato dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, particularmente si son acompañados de malestar o fiebre.

NSA

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	--



6570
6570



La coadministración de Ezetimibe no demostró efectos sobre la farmacocinética de la Dapsóna, el Dextrometorfano, la Digoxina, los anticonceptivos orales (Etinilestradiol y Levonorgestrel), la Glipicidá, la Tolbutamida, el Midazolam o la Warfarina.

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

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

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

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

Fenofibrato: en pacientes hipercolesterolémicos la administración concomitante de Fenofibrato 200 mg/día incrementó los valores promedio de Cmax y AUC del ezetimibe total en un 64% y 48% respectivamente. En cambio la farmacocinética del Fenofibrato no fue significativamente afectada por el Ezetimibe (10mg/día).

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

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

Antiácidos: Cuando Atorvastatin e Hidróxido de Aluminio/Hidróxido de Magnesio en suspensión se administraron en forma conjunta, las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin disminuyeron aproximadamente un 35%. Sin embargo, no se alteró la reducción del LDL-C. En hombres adultos sanos dosis únicas de Hidróxido de Aluminio y Magnesio carecieron de un efecto significativo sobre la biodisponibilidad oral (AUC) del Ezetimibe total, Ezetimibe- glucurónido o Ezetimibe. La Cmax del Ezetimibe total disminuyó un 30%.

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

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin disminuyen aproximadamente un 25% cuando se administran en forma conjunta Colestipol y Atorvastatin. Sin embargo, la reducción del LDL-C fue mayor cuando se administró en forma conjunta Colestipol y Atorvastatin que cuando cualquiera de las drogas se administró sola.

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

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

Anticonceptivos orales: La administración en forma conjunta de Atorvastatin y un anticonceptivo oral aumentaron los valores de AUC para Noretindrona y Etinil Estradiol en aproximadamente un 30% y un 20%. Estos incrementos deben ser considerados al seleccionar el anticonceptivo oral para una mujer que está recibiendo Atorvastatin. En mujeres adultas sanas la administración conjunta de Ezetimibe 10 mg/día con anticonceptivos orales no produjo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad del Etinilestradiol o del Levonorgestrel.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción entre atorvastatina y ácido fusídico. Al igual que con otras estatinas, eventos relacionados con el músculo, incluyendo rhabdomiolisis (incluyendo algunas muertes), se han reportado en la experiencia post-comercialización con atorvastatina y ácido fusídico administrada conjuntamente. El mecanismo de esta interacción no se conoce. Atorvastatin no

IVAX Argentina S.A.
ROSANA B. COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

ESV



65701

debe administrarse conjuntamente con ácido fusídico. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento ácido fusídico. El paciente debe ser informado a acudir inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad. El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico sistémica prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de que la administración conjunta de Atorvastatina y ácido fusídico sólo debe considerarse en una base de caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

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

Derivados del ácido Gemfibrozilo / fibrico: El uso de fibratos se asocia ocasionalmente con los eventos musculares, incluyendo rhabdomiolisis. El riesgo de estos eventos se puede aumentar con el uso concomitante de derivados de ácido fibrico y Atorvastatina. Si la administración concomitante no puede evitarse, la dosis más baja de Atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico se debe utilizar y los pacientes debe controlarse adecuadamente

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad:

Atorvastatin:

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

Ezetimibe

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

Embarazo:

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

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

Ezetimibe: Debido a la ausencia de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas se contraindica el uso de Ezetimibe durante la gestación, a menos que el beneficio potencial justifique los riesgos a los que puede ser sometido el feto.

Lactancia:

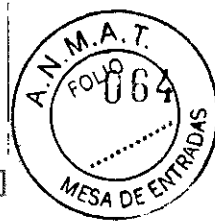
Atorvastatin: Las crías de ratas en período de lactancia tuvieron niveles de droga en el plasma y en el hígado de 50% y 40%, respectivamente, de la que posee la leche de la madre. A causa de las posibles reacciones adversas en infantes en período de lactancia, las mujeres que toman Atorvastatin no deben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

ESV

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	--

IVAX

TEVA



Group Member

Ezetimibe: Debido a que no se conoce si el Ezetimibe es excretado en la leche materna humana se contraindica el uso de Ezetimibe durante la lactancia, a menos que el beneficio potencial justifique los riesgos a los que puede ser sometido el lactante.

6573

Uso pediátrico:

Se carece de experiencia acerca de la eficacia y seguridad de Atorvastatin más Ezetimibe en pediatría.

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

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

EFFECTOS ADVERSOS

Atorvastatin:

Resumen del perfil de seguridad

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

Lista de las reacciones adversas

Las frecuencias estimadas de reacciones se clasifican de acuerdo a la siguiente clasificación: frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$, $<1/100$); raras ($\geq 1 / 10.000$, $<1 / 1.000$); muy raras ($\leq 1 / 10.000$).

Infecciones

Frecuentes: nasofaringitis

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacciones alérgicas

Muy raras: anafilaxia

Trastornos metabólicos y nutricionales

Frecuentes: hiperglucemia

Poco frecuentes: hipoglucemia, aumento de peso, anorexia

Desórdenes psiquiátricos

Poco frecuentes: pesadillas, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza

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

Raras: neuropatía periférica

Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa

Raros: alteraciones visuales

Trastornos otorrinolaringológicos

Frecuentes: Dolor faringolaríngeo, epistaxis

Poco frecuentes: tinnitus

Muy raras: pérdida de la audición

IVAX Argentina S.A.
ROSANA B. COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

E3V



TEVE
Group Member
6520

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: constipación, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea
Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: hepatitis
Raras: colestasis
Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: urticaria, rash cutáneo, prurito, alopecia
Raras: edema angioneurótico, dermatitis bulloso incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón de las articulaciones, dolor de espalda.
Poco frecuentes: dolor de cuello, fatiga muscular
Raras: miopatía, miositis, rabdomiólisis, tendinopatía, a veces complicada por la ruptura
Frecuencia no conocida: inmunomediada miopatía necrotizante (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Del aparato reproductor y trastornos mamarios

Muy raras: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Laboratorio

Frecuente: prueba de función hepática anormal, la creatinquinasa en sangre aumentada.
Infrecuente: Orina: glóbulos blancos

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

Se observaron niveles elevados de creatinquinasa sérica superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad en el 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina, similar al observado en otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa en los ensayos clínicos. Niveles superiores a 10 veces el límite superior normal, se produjeron en el 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina.

Los siguientes eventos adversos han sido reportados con algunas estatinas:

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

Ezetimibe:

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

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

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	--

ESV



Group Member



6570

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

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

Combinación de Estatinas con Ezetimibe:

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

Tabla 3: Efectos adversos clínicos ocurridos en $\geq 2\%$ de los pacientes y con una incidencia mayor a la del placebo independientemente de su causalidad en estudios combinando Ezetimibe y Estatinas.

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	--

ESV



Group Member



6570

Sistema Corporal/ clase de órgano Efecto adverso	Placebo (%) n= 259	Ezetimibe 10 mg (%) n= 262	Todas las Estatinas* (%) n= 936	Ezetimibe + todas las Estatinas* (%) n=925
Cuerpo como un todo/ desórdenes generales				
Dolor de pecho	1.2	3.4	2.0	1.8
Vértigo	1.2	2.7	1.4	1.8
Fatiga	1.9	1.9	1.4	2.8
Dolor de cabeza	5.4	8.0	7.3	6.3
Desórdenes del sistema gastrointestinal				
Dolor abdominal	2.3	2.7	3.1	3.5
Diarrea	1.5	3.4	2.9	2.8
Infecciones				
Faringitis	1.9	3.1	2.5	2.3
Sinusitis	1.9	4.6	3.6	3.5
Infecciones del tracto respiratorio superior	10.8	13.0	13.6	11.8
Desórdenes del sistema musculoesquelético				
Artralgia	2.3	3.8	4.3	3.4
Dolor de espalda	3.5	3.4	3.7	4.3
Mialgia	4.6	5.0	4.1	4.5

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

Notificación de reacciones adversas sospechosas:

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:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

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

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



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: - Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247 - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 25°C.

PRESENTACIONES:

ESV

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--



Group Member



Envases conteniendo 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso exclusivo en hospitales.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 55.157

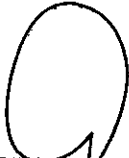

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

6570

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--

FSV