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

DISPOSICIÓN N° 1677

BUENOS AIRES, 21 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001773-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BERNABÓ S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ALIPAS DÚO / EZETIMIBE - SIMVASTATIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg – 10 mg; 10 mg - 20 mg; 10 mg – 40 mg, aprobada por Certificado Nº 51.863.

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

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

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 73 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 ALIPAS DÚO / EZETIMIBE - SIMVASTATIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg – 10 mg; 10 mg - 20 mg; 10 mg – 40 mg, aprobada por Certificado Nº 51.863 y Disposición Nº 7822/04, propiedad de la firma LABORATORIOS BERNABÓ S.A., cuyos textos constan de fojas 7 a 30.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7822/04 los prospectos autorizados por las fojas 7 a 14, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

DISPOSICIÓN Nº 1677

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.863 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001773-12-3

DISPOSICIÓN Nº 1677

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

nc

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 1677 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.863 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BERNABÓ S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ALIPAS DÚO / EZETIMIBE - SIMVASTATIN,

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg – 10 mg; 10 mg - 20 mg; 10 mg – 40 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7822/04.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4459/10.-	Prospectos de fs. 7 a 30, corresponde desglosar de fs. 7 a 14.-

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

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

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 LABORATORIOS BERNABÓ S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.863 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 21 MAR 2012 del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-001773-12-3

DISPOSICIÓN Nº 1677

nc

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

1677

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Proyecto de prospecto interno

ALIPAS DUO

EZETIMIBE

SIMVASTATIN

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Acción terapéutica: Hipolipidemiante.

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

Indicaciones:

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

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
MP 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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

Acción Farmacológica:

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

Ezetimibe:

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

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

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

Simvastatín:

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

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

Farmacocinética:

Ezetimibe:

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

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado

Dr. [illegible]
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Simvastatín:

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

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

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 10 MESA DE ENTRADAS

Posología – Modo de administración:

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

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

ALIPAS DUO se puede ingerir con o sin alimentos.

Dosis máxima de simvastatín: 40 mg/día (de 5mg a 40 mg). Podrán seguir recibiendo dosis de 80 mg/día aquellos pacientes que vienen recibiendo dicha dosis por más de 12 meses, sin signos de compromiso muscular.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación.

Embarazo.

Lactancia.

Enfermedad hepática activa o elevación persistente de las transaminasas séricas.

Niños.

Advertencias:

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

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

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

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

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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

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

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

El riesgo de rabdomiolisis, que puede llevar a insuficiencia renal e incluso a la muerte, aumenta cuando se coadministra Simvastatin y Amiodarona. El riesgo de rabdomiolisis es dosis dependiente y aumenta cuando se administran dosis superiores a 20 mg por día de Simvastatin simultáneamente con Amiodarona o Amlodipina.

Si se administra simvastatina junto a verapamilo o diltiazem, la dosis diaria no debe superar los 10 mg/día.

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

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

Basado en el contenido de simvastatin en ALIPAS Dúo el riesgo de miopatías y/o rabdomiólisis aumenta si se asocia con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como ciclosporina, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de proteasa para VIH, nefazodona, gemfibrozil, cantidades abundantes de jugo de pomelo, danazol.

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

El riesgo de rabdomiolisis esta asociado a dosis de 80 mg/día. Existen otros factores predisponentes: edad avanzada (› 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo mal controlado y compromiso renal.

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

Precauciones:

Si existiera un factor predisponente de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis, como infección aguda severa, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, traumatismo,

Dr. VICENTE ROBERTO GONZALEZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpahi
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

trastornos metabólicos, endócrinos o electrolíticos severos o epilepsia no controlada, el tratamiento debe interrumpirse.

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

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

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

Carcinogénesis – Mutagénesis – Trastornos de la fertilidad:

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

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

No se ha observado toxicidad reproductiva.

Embarazo y lactancia:

Su uso está contraindicado.

Interacciones medicamentosas:

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

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

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

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

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

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

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

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 13 MESA DE ENTRADAS

Gemfibrozil: aumenta las concentraciones de Ezetimibe (Ver Fibratos).
Ciclosporina: su uso conjunto no se recomienda porque aumenta el riesgo de rabdomiólisis y además eleva las concentraciones de Ezetimibe hasta 12 veces.
Anticoagulantes: aumento del efecto de warfarina y antivitaminas K.
Digoxina: el uso conjunto con simvastatin aumenta levemente las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se deben monitorear digoxina en estos pacientes.
No afecta la biodisponibilidad de antiácidos, cimetidina, contraceptivos orales, glipizide.

Alteraciones de las pruebas de laboratorio:
No se han descripto.

Reacciones adversas:
Son raras; la incidencia es del 2% y no provocaron suspensión del tratamiento en los estudios clínicos.
Piel: eccema, prurito, rash
Generales: fatiga, cefaleas, mareos, dolor torácico, reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema y rash.
Gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, constipación, flatulencia, náuseas, pancreatitis.
Infecciosos: infección viral, faringitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior.
Musculoesqueléticos: artralgia, dolor de espalda, mialgia; rara vez rabdomiólisis, calambres.
Hematológicas: trombocitopenia.
Respiratorios: Tos.
Sensoriales: progresión de cataratas, oftalmoplejía, vértigo.
El efecto adverso más frecuente aunque ocasional es el aumento de transaminasas hepáticas y de la fosfocreatínquinasa plasmática de origen muscular.

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

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

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P. 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

1677

A.N.M.A.T. FOLIO 14 MESA DE ENTRADAS

13

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

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

Mantener fuera del alcance de los niños

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

Presentación:

ALIPAS DUO 10/10 y 10/20: Envases con 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

ALIPAS DUO 10/40: Envases con 14 y 30 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51863.

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

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C 1416 ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

www.laboratoriosbernabo.com

Fecha de última revisión: .../.../...

Dr. VICENTE LOPEZ GONZALEZ
CO-DIRECTOR TECNICO
M.P 9762
LABORATORIOS BERNABO S.A.

Laboratorios Bernabo S.A.
Dr. Luis Matías Carpani
Apoderado