



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3015-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 27 de Marzo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-016891-17-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016891-17-3 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MINUSLIP DUO / FENOFIBRATO - EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: MULTIEMPAQUE O KIT O PACK: CAPSULAS Y COMPRIMIDOS; FENOFIBRATO: CAPSULAS; EZETIMIBE: COMPRIMIDOS / FENOFIBRATO 200 mg – EZETIMIBE 10 mg; aprobada por Certificado N° 44.278 (FENOFIBRATO) y Certificado N° 51.814 (EZETIMIBE).

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 y Circular N° 4/13.

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

Que 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 a la firma IVAX ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MINUSLIP DUO / FENOFIBRATO - EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración MULTIEMPAQUE O KIT O PACK: CAPSULAS Y COMPRIMIDOS; FENOFIBRATO: CAPSULAS, EZETIMIBE: COMPRIMIDOS / FENOFIBRATO 200 mg – EZETIMIBE 10 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-06890637-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-06890727-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.278 (FENOFIBRATO) y Certificado 51.814 (EZETIMIBE), cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016891-17-3

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.27 09:36:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117504
Date: 2018.03.27 09:36:56 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO

MINUSLIP DUO
FENOFIBRATO Cápsulas 200 mg.
EZETIMIBA Comprimidos 10 mg.

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada cápsula contiene: Fenofibrato Micronizado 200 mg
Excipientes: Lauril sulfato de sodio, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado c.s.

Cada comprimido contiene: Ezetimiba 10 mg
Excipientes: Croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona, lauril sulfato sódico c.s.

ACCION TERAPEUTICA:

Hipolipemiente. (Código ATC: C10AB05 y C10AX09).

INDICACIONES:

Tratamiento de los niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL, Apo B y colesterol no HDL en pacientes con hiperlipemia mixta, cuando el régimen hipograso estricto no sea suficiente para controlarlos.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES:

Fenofibrato:

Minuslip es una forma farmacéutica de Fenofibrato de elevada biodisponibilidad, que permite obtener concentraciones plasmáticas terapéuticas eficaces con una única dosis diaria. El Fenofibrato puede reducir la colesterolemia en un 20 a 25% y la trigliceridemia en un 40 a 50%. La reducción de la colesterolemia se debe a la disminución de las fracciones lipoproteicas aterogénicas de baja densidad, VLDL y LDL, mientras que se incrementa el colesterol HDL. Este efecto mejora la distribución lipoproteica del colesterol plasmático, reduciendo la relación colesterol total/colesterol HDL incrementado durante las hiperlipidemias. Bajo tratamiento prolongado puede obtenerse una reducción importante de la colesterolemia total, así como de los depósitos vasculares y extravasculares (xantomas tendinosos y tuberosos) de colesterol. Asimismo, con Fenofibrato se obtiene un incremento de las apoproteínas A1 y la disminución de las apoproteínas B, mejorando la relación Apo A1/ Apo B que es considerada un marcador del riesgo aterogénico.

En los pacientes hiperlipidémicos se demostró el efecto uricosúrico del Fenofibrato con una disminución de la uricemia del orden del 25%. En estudios experimentales y clínicos se demostró que el Fenofibrato posee un efecto antiagregante plaquetario evidenciado por la disminución de la agregación plaquetaria inducida por ADP, ácido araquidónico y epinefrina.

Ezetimiba:

Ezetimiba es un compuesto reductor de lípidos que inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol y fitoesteroles relacionados.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2018-06890637-APN-DERM#ANMAT

En estudios clínicos se ha demostrado que el Ezetimiba reduce el colesterol total, LDL-C, triglicéridos (TG) y la Apo B incrementando al mismo tiempo las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia.

No ha sido establecido el efecto del Ezetimiba sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Ezetimiba reduce el colesterol sérico mediante la inhibición de la absorción del colesterol dietario en el intestino delgado. En algunos estudios clínicos se ha observado que la inhibición de la absorción intestinal de colesterol resultó un 54% superior a la del placebo. Ezetimiba carece de un efecto clínico importante sobre las concentraciones plasmáticas de vitaminas liposolubles y no inhibe la síntesis de hormonas esteroideas adrenocorticales. Ezetimiba no inhibe la síntesis de colesterol hepático ni incrementa la excreción de ácidos biliares. Ezetimiba se localiza y parece actuar sobre el borde en cepillo de las células del intestino delgado inhibiendo la absorción del colesterol y disminuyendo la entrega de colesterol intestinal al hígado. Este mecanismo genera una reducción de los depósitos hepáticos del colesterol incrementando el clearance de colesterol de la sangre.

Farmacocinética:

Fenofibrato: Fenofibrato circula en plasma en la forma de su metabolito más importante que es el ácido fenofibrato. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente en 5 horas después de la ingesta del medicamento, siendo la concentración plasmática media del orden de 15 mcg / ml para una posología de 200 mg / día de Fenofibrato. Estas concentraciones permanecen estables aún en tratamientos prolongados. El ácido fenofibrato se encuentra fuertemente ligado a la albúmina y puede desplazar a las antivitaminas K de los sitios de fijación proteicos, potenciando así su efecto anticoagulante. La vida media plasmática de eliminación del ácido fenofibrato es del orden de las 20 horas. La eliminación se realiza esencialmente por vía urinaria (70% de la dosis en 24 horas) excretándose también parcialmente por heces. El Fenofibrato es principalmente excretado en forma de ácido fenofibrato y de su derivado glucuroconjugado. Los estudios farmacocinéticos realizados después de una dosis única y un tratamiento continuo permiten afirmar que no se produce acumulación de la droga. El ácido fenofibrato no se elimina durante la hemodiálisis.

Ezetimiba:

Luego de su administración oral el Ezetimiba es absorbido y conjugado extensamente a un compuesto glucurónido fenólico farmacológicamente activo (Ezetimiba - glucurónido). Luego de una única dosis de 10 mg las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de Ezetimiba oscilan entre 3.4 a 5.5 ng / ml y son alcanzadas en un lapso de 4 a 12 horas (T_{max}). Ezetimiba-glucurónido alcanza un C_{max} promedio de 45 a 71 ng / ml con un T_{max} de 1 a 2 horas. Estos parámetros farmacocinéticos varían proporcionalmente entre las dosis de 5 a 20 mg de la droga. La administración de alimentos junto con el Ezetimiba no modifica la absorción de la droga incrementándose un 38% la C_{max} con alimentos grasos. Ezetimiba puede ser administrado con alimentos y en ayunas.

Ezetimiba tiene una biodisponibilidad variable; el coeficiente de variación basado en la variabilidad interindividual resulta en un 35 a 60% de los valores del área bajo la curva (AUC).

Ezetimiba y Ezetimiba-glucurónido presentan una elevada tasa de unión (> al 90%) a las proteínas plasmáticas. Ezetimiba y Ezetimiba-glucurónido son los compuestos más importantes detectados en el plasma constituyendo 10 a 20% y 80 a 90% del total de la droga en plasma respectivamente. El perfil de concentración plasmática en función del tiempo presenta múltiples picos sugiriendo una recirculación enterohepática.

Ezetimiba es metabolizado primariamente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónido.

Es excretado a través de la vía biliar y renal. Tanto Ezetimiba como Ezetimiba-glucurónido son eliminados lentamente del plasma con una vida media aproximada a las 12 hs para ambos. El

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2018-06890637-APN-DERM#ANMAT

Ezetimiba es el componente más importante encontrado en las heces y representa el 69% de la dosis administrada mientras que el Ezetimiba-glucurónido es el componente encontrado en orina y representa el 9% de la dosis administrada.

En estudios clínicos de dosis repetidas de 10 mg diarios de Ezetimiba producen concentraciones plasmáticas de dicha droga alrededor de 2 veces más elevadas en ancianos voluntarios sanos (\geq a 65 años) que en sujetos jóvenes.

Los parámetros farmacocinéticos de Ezetimiba en adolescentes de 10 a 18 años resultan similares a los de los adultos.

En estudios de dosis repetidas de 10 mg diarios las concentraciones plasmáticas de Ezetimiba resultaron ligeramente más elevadas (> del 20%) en mujeres que en hombres.

Luego de una única dosis de 10 mg de Ezetimiba administrada a pacientes con enfermedad renal severa (Clearance de creatinina \leq 30 ml / min / 1.73 m²) los valores promedio de AUC para Ezetimiba total, Ezetimiba-glucurónido y Ezetimiba, fueron aproximadamente 1.5 veces más elevados que los observados en sujetos sanos.

Luego de una única dosis de 10 mg de Ezetimiba el AUC para Ezetimiba total resultó 1.7 veces más elevada en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Score 5 a 6) en comparación con sujetos sanos. En estudios de dosis múltiple de 10 mg diarios en pacientes con moderada insuficiencia hepática el AUC para Ezetimiba total y Ezetimiba se incrementó aproximadamente 4 veces en comparación con los sujetos sanos. Los valores de AUC para Ezetimiba total y Ezetimiba se incrementaron aproximadamente 3-4 veces y 5-6 veces respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Score 7 a 9) o severa (Child-Pugh Score 10 a 15). Debido a que no se conocen los efectos del aumento de la exposición a Ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda el uso de dicha droga en estos pacientes.

POSOLOGIA / DOSIFICACION-MODO DE ADMINISTRACION:

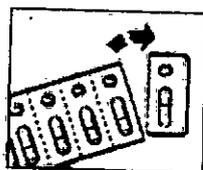
La dosis habitual recomendada es 1 cápsula de 200 mg de Fenofibrato más 1 comprimido de 10 mg de Ezetimiba preferentemente junto con una de las comidas principales.

En pacientes con insuficiencia renal severa con clearance de creatinina menor a 10 ml / min, se deberá utilizar la menor dosis posible y adaptar la misma a los niveles plasmáticos de la droga.

Modo de administración:

La dosis diaria recomendada de MINUSLIP Duo está compuesta por una cápsula de Fenofibrato Micronizado (color rojo) y un comprimido de Ezetimiba, de forma redonda (color blanco).

1. Corte el blister de aluminio por la línea troquelada. Cada sector contiene la dosis diaria recomendada de MINUSLIP Duo.



2. Presione sobre las burbujas para liberar la cápsula y el comprimido.

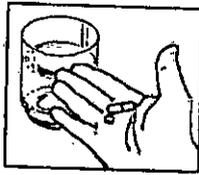


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2018-06890637-APN-DERM#ANMAT

3. Ingiera la cápsula de Fenofibrato Micronizado y el comprimido de Ezetimiba en una única toma, en el momento del día que le indique su médico.



CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la formulación. Embarazo, lactancia, y niños. Pacientes con insuficiencia hepática o renal severas, o con cirrosis biliar primaria. Insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada $<30 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$). Pancreatitis crónica o aguda, con excepción de la pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia grave.

ADVERTENCIAS:

Fenofibrato:

Durante el uso de fibratos se han reportado casos de miopatía, con o sin elevación de la CPK, consistentes en miositis y rabdomiolisis. Estos trastornos pueden aparecer con mayor frecuencia en casos de hipoalbuminemia e insuficiencia renal preexistente. En todo paciente que presente miositis, y / o una importante elevación de la CPK de origen muscular (superior a 5 veces el normal), debe interrumpirse el tratamiento. Por otra parte, el riesgo de lesión muscular puede verse incrementado en caso de asociación con otro fibrato o con un inhibidor de la HMG Co-A reductasa (Ver Interacciones).

Cuando se administren conjuntamente Fenofibrato y anticoagulantes orales, deberá reducirse la dosis de estos últimos (generalmente a la mitad de la dosis habitual), efectuándose determinaciones periódicas del tiempo de protrombina (RIN), para mantenerlo dentro de los rangos deseados y prevenir complicaciones por sangrado (Ver interacciones).

Ezetimiba:

Cuando se administra con una estatina específica, es imprescindible el conocimiento de la información para prescribir completa (contraindicaciones, dosificación, advertencias, precauciones, interacciones, reacciones adversas, etc.) para lo cual el médico se remitirá al prospecto respectivo.

PRECAUCIONES:

Fenofibrato:

Si al cabo de un periodo de 3 a 6 meses de administración del fármaco junto con dieta hipograsa no se obtiene una satisfactoria reducción de los lípidos séricos, deberá recurrirse a otros medios terapéuticos complementarios o diferentes.

Se han observado aumentos transitorios de las transaminasas hepáticas en algunos enfermos. Por tal motivo es conveniente efectuar un control sistemático de las transaminasas cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento. En caso de elevación de las transaminasas mayor a 3 veces el valor máximo normal, se recomienda la interrupción del tratamiento. También se recomienda no asociar Fenofibrato con drogas potencialmente hepatotóxicas e IMAO.

El desarrollo de colestasis es un posible efecto adverso con el uso crónico de fibratos. Por tal motivo deben efectuarse controles diagnósticos periódicos y estar alertado ante la aparición

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2018-06890637-APN-DERM#ANMAT

de sintomatología compatible con litiasis biliar. No es aconsejable utilizar fibratos en pacientes con litiasis biliar clínicamente significativa. Debe utilizarse con precaución en pacientes con úlcera péptica.

Fenofibrato debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La dosis debe ajustarse en pacientes cuya tasa de filtración glomerular estimada es de 30 a 59 ml/min/1,73 m².

Se han informado elevaciones reversibles de la creatinina sérica en pacientes que reciben monoterapia con fenofibrato o se coadministran con estatinas. Las elevaciones en la creatinina sérica en general fueron estables con el tiempo, sin evidencia de aumentos continuados con terapia a largo plazo y tendieron a regresar a valores basales después de la interrupción del tratamiento.

El tratamiento debe interrumpirse cuando el nivel de creatinina es 50% superior al límite superior de lo normal. Se recomienda que la creatinina se mida durante los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento y periódicamente a partir de entonces.

Transaminasas: Se pueden encontrar niveles moderadamente elevados de transaminasas séricas en algunos pacientes, pero rara vez interfieren con el tratamiento. Sin embargo, se recomienda que las transaminasas séricas se controlen cada tres meses durante los primeros doce meses de tratamiento.

Pancreatitis: Se ha informado pancreatitis en pacientes que toman fenofibrato. Esta ocurrencia puede representar una falla de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un efecto directo del fármaco o un fenómeno secundario mediado por la formación de cálculos biliares o lodos, que da lugar a la obstrucción del conducto biliar común.

Miopatía: Se ha informado toxicidad muscular, incluidos raramente casos de rabdomiolisis, con la administración de fibratos y otros agentes hipolipemiantes. La incidencia de este trastorno aumenta en los casos de hipoalbuminemia e insuficiencia renal previa.

Interacciones: no debe asociarse el uso de Fenofibrato con perhexilina debido a la posibilidad de desarrollar hepatitis aguda. La utilización conjunta de Fenofibrato con otros fibratos o inhibidores de la HMG CoA reductasa (lovastatin u otras estatinas) incrementa el riesgo de padecer efectos adversos musculares.

La asociación de fibratos con anticoagulantes orales incrementa el riesgo de sangrado, debido al aumento del efecto anticoagulante consecuente al desplazamiento de la unión de estas drogas con las proteínas plasmáticas. Cuando se administren conjuntamente Fenofibrato y anticoagulantes orales, deberá reducirse la dosis de estos últimos (generalmente a la mitad de la dosis habitual), efectuándose determinaciones periódicas del tiempo de protrombina (RIN), para mantenerlo dentro de los rangos deseados y prevenir complicaciones por sangrado. De la misma manera, el Fenofibrato puede potencialmente desplazar de sus sitios de unión proteica drogas tales como la fenitoína o la tolbutamida, debiendo observarse precaución al administrar dichos fármacos conjuntamente con fibratos.

Efectos teratogénicos: los resultados de los estudios realizados en animales no evidenciaron efectos teratogénicos inducidos por Fenofibrato.

Embarazo: debido a la ausencia de estudios controlados en embarazadas, no se aconseja el uso de Fenofibrato durante la gestación.

Lactancia: al no contarse con información respecto de la excreción del Fenofibrato en leche humana, se desaconseja su prescripción durante el período de lactancia.

Uso pediátrico: aún no ha sido evaluada la eficacia y seguridad del Fenofibrato en niños, por lo cual no se recomienda su empleo en este grupo etario.

Ezetimiba:

Se ha informado una mayor incidencia de aumento de las enzimas hepáticas con la asociación de Ezetimiba y de una estatina que con la administración de la estatina sola. Estos aumentos en general son asintomáticos, no se asocian con colestasis y retornan a los valores normales

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2018-06890637-APN-DERM#ANMAT

después de la interrupción del tratamiento o con la continuación del mismo. Se recomienda efectuar un control de la función hepática al iniciar el tratamiento y de acuerdo a lo recomendado para cada estatina específica. No se ha informado una mayor incidencia de miopatía o rabdomiolisis con Ezetimiba que con el placebo o las estatinas. Sin embargo, constituyen reacciones adversas conocidas de las estatinas y de otros hipolipemiantes por lo que deben ser tenidas en cuenta, especialmente cuando Ezetimiba se administre asociado a otro hipolipemiente. Se recomienda no administrar Ezetimiba a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

Interacciones: Ezetimiba no ha mostrado un efecto significativo sobre una serie de drogas (cafeína, dextrometorfano, tolbutamida, midazolam endovenoso) que se conoce son metabolizadas mediante el citocromo P450 (1A2, 2D6, 2C8/9, 3A4) en estudios involucrando hombres adultos sanos. Esto indicaría que Ezetimiba no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450 pareciendo poco probable que pueda afectar el metabolismo de aquellas drogas que son metabolizadas por estas enzimas.

Warfarina: en hombres adultos sanos la administración concomitante de Ezetimiba 10mg / día no produjo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la warfarina y el tiempo de protrombina.

Digoxina: en hombres adultos sanos la administración concomitante de Ezetimiba 10mg / día no produjo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la digoxina y el ECG.

Anticonceptivos orales: en mujeres adultas sanas la administración conjunta de Ezetimiba 10 mg / día con anticonceptivos orales no produjo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad del etinilestradiol o del levonorgestrel.

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 Ezetimiba ni del Ezetimiba total.

Antiácidos: en hombres adultos sanos dosis únicas de Hidróxido de Aluminio y Magnesio carecieron de un efecto significativo sobre la biodisponibilidad oral de Ezetimiba total, Ezetimiba-glucurónico o Ezetimiba. La C_{max} del Ezetimiba total disminuyó un 30%.

Glipizida: en hombres adultos sanos niveles plasmáticos estables de Ezetimiba alcanzados con una dosis de 10mg/día carecieron de un efecto significativo sobre la farmacocinética y farmacodinamia de la Glipizida. Dosis únicas de glipizida (10 mg) carecieron de efecto significativo sobre el Ezetimiba total o el Ezetimiba.

Inhibidores de HMG - CoA reductasa: la administración conjunta de Ezetimiba (10 mg / diarios) no produjo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin o fluvastatin. Igualmente no se observó un efecto significativo en la biodisponibilidad del Ezetimiba total y del Ezetimiba con lovastatin 20 mg / día, pravastatin 20mg / día, atorvastatin 10mg / día o fluvastatin 20mg / día.

Fibratos: los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol en la bilis, aumentando el riesgo de coleditiasis. En estudios experimentales Ezetimiba incrementó la concentración del colesterol en la vesícula biliar, por lo que la administración concomitante de Ezetimiba 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 C_{max} y AUC del Ezetimiba total en un 64% y 48% respectivamente. En cambio la farmacocinética del Fenofibrato no fue significativamente afectada por el Ezetimiba (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 Ezetimiba 1.7 veces, mientras que el Ezetimiba 10mg/día no afectó significativamente la biodisponibilidad del Gemfibrozil.

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2018-06890637-APN-DERM#ANMAT

Ezetimiba total y del Ezetimiba en aproximadamente 55 y 80% respectivamente. El efecto aditivo de reducción del LDL - C consecutivo a la administración de Ezetimiba con Colestiramina puede verse disminuido como resultado de esta interacción.

Ciclosporina: los niveles de Ezetimiba total se incrementaron 12 veces en un paciente con trasplante renal que recibía múltiples fármacos incluyendo Ciclosporina. Los pacientes que reciban conjuntamente Ezetimiba y Ciclosporina deben ser cuidadosamente vigilados.

Carcinogénesis, mutagénesis e impedimento de la fertilidad: en estudios experimentales en ratones y ratas no se observó un incremento de la incidencia de tumores con Ezetimiba. El Ezetimiba no demostró evidencia de acción mutagénica, clastogénica o genotóxica. En estudios experimentales en ratas el Ezetimiba no afectó la fertilidad.

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

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

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

Uso en ancianos: la efectividad y tolerabilidad de Ezetimiba ha resultado similar en pacientes jóvenes y ancianos en estudios clínicos controlados. No obstante, no puede excluirse una mayor sensibilidad de los sujetos ancianos a la medicación.

REACCIONES ADVERSAS:

Fenofibrato:

Digestivas: ocasionalmente náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Raramente elevación de las transaminasas hepáticas. Actualmente no se cuenta con estudios controlados para apreciar de manera general el riesgo de desarrollar litiasis biliar durante el tratamiento crónico con Fenofibrato.

Musculoesqueléticas: ocasionalmente mialgias. Raramente miositis, elevación de la CPK y excepcionalmente rabdomiolisis (en especial en pacientes con insuficiencia renal preexistente), por lo general reversibles con la suspensión del tratamiento.

Neurológicas: ocasionalmente cefaleas. Raramente fatiga, debilidad, somnolencia y mareos.

Piel: raramente rash cutáneo, urticaria, y prurito.

Otras: con el uso de otros fibratos se han descrito efectos adversos tales como anemia, leucopenia, eosinofilia, agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, y arritmias cardíacas. Por este motivo se debe estar alertado sobre la posibilidad de aparición de alguno de ellos durante el tratamiento con Fenofibrato.

Ezetimiba:

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

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

Sistema corporal/ Clase de órgano / Efecto adverso	Placebo (%) n= 795	Ezetimiba 10 mg (%) n=1691
--	-----------------------	-------------------------------

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2018-06890637-APN-DERM#ANMAT

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

SOBREDOSIFICACION:

Fenofibrato:

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada. En caso de sobredosis, el tratamiento, que debe iniciarse sin demoras, es sintomático y de sostén. Deberá inducirse el vómito, tomando las precauciones adecuadas para evitar la aspiración del mismo, especialmente en el caso de niños. No debe inducirse el vómito en pacientes con alteraciones de la conciencia o en niños menores de un año de edad. Con posterioridad a la emesis se puede intentar la absorción de la droga restante en el estómago con carbón activado. Si no se puede inducir el vómito o ello está contraindicado, efectuar lavado gástrico. También pueden utilizarse catárticos salinos en dosis adecuadas a la sobredosis ingerida. Después de administrar el tratamiento de urgencia, se debe mantener al paciente bajo vigilancia médica.

Ezetimiba:

No han sido reportados casos con sobredosis de Ezetimiba. La administración de Ezetimiba 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 Gutiérrez: (01) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN / ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C, protegido de la humedad.

PRESENTACIONES:

MINUSLIP Duo contiene 30 cápsulas de Fenofibrato + 30 comprimidos de Ezetimiba.

TODOS LOS MEDICAMENTOS DEBEN PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2018-06890637-APN-DERM#ANMAT

teva



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificados Nros.: 44.278 y 51.814
IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111, Piso 18
(C1008AAW) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Directora Técnica: Rosana Colombo (Farmacéutica)

Fecha de la última revisión:

[LOGO]


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2018-06890637-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-06890637-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 14 de Febrero de 2018

Referencia: 16891-17-3 prospecto minuslip duo

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.14 16:47:34 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.14 16:47:35 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MINUSLIP DUO
FENOFIBRATO Cápsulas 200 mg.
EZETIMIBA Comprimidos 10 mg.

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada cápsula contiene: Fenofibrato Micronizado 200 mg
Excipientes: lauril sulfato de sodio, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado c.s.

Cada comprimido contiene: Ezetimiba 10 mg
Excipientes: croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona, lauril sulfato sódico c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento. Conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Los principios activos de MINUSLIP DUO son hipolipemiantes (fármacos capaces de disminuir el nivel de lípidos en sangre).

La administración de Ezetimiba con Fenofibrato se encuentra indicada, junto con una dieta apropiada, para reducir los niveles elevados de colesterol total (C-Total), colesterol LDL (C-LDL, colesterol malo), apo B (proteína relacionada al metabolismo de los lípidos), triglicéridos (TG) y para aumentar el colesterol HDL (C-HDL, colesterol bueno), en pacientes con Dislipidemia mixta (Fredickson Tipo IIb), Síndrome Metabólico o hipercolesterolemia primaria.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR MINUSLIP DUO Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar MINUSLIP DUO?

No debe utilizar este medicamento si:

- Posee hipersensibilidad a cualquier componente de estos medicamentos.
- Padece insuficiencia renal o hepática severa, incluyendo cirrosis biliar primaria.
- Posee alteraciones de la función del hígado y en pacientes con cálculos en la vesícula biliar de existencia previa al inicio del tratamiento.
- Posee problemas en páncreas.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2018-06890727-APN-DERM#ANMAT

- Se encuentra embarazada, en periodo de lactancia y tampoco puede utilizarse en niños.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar MINUSLIP DUO?

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar MINUSLIP DUO:

- Si alguna vez ha sufrido alguna reacción alérgica inusual a Ezetimiba o Fenofibrato o a cualquier otro medicamento.
- Si usted está embarazada o planea estarlo.
- Si padece algún trastorno a nivel muscular.
- Si se encuentra realizando algún tratamiento con anticoagulantes orales.

Si tiene cualquier duda sobre esto, consulte con su médico o farmacéutico.

¿Puedo tomar MINUSLIP DUO con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar MINUSLIP DUO con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

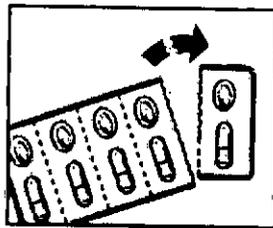
- Antiácidos
- Digoxina
- Prehexina
- Otros fármacos utilizados para disminuir los niveles de colesterol como fibratos o estatinas (por ejemplo: lovastatina, simvastatina).
- Cilcosporina.
- Anticoagulantes orales como warfarina.

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

¿CÓMO DEBO TOMAR MINUSLIP DUO?

Tome MINUSLIP DUO exactamente como se lo indicó el médico, a la hora del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento.

1. Corte el blíster de aluminio por la línea troquelada. Cada sector contiene la dosis diaria recomendada de MINUSLIP DUO.



2. Presione sobre las burbujas para liberar la cápsula y el comprimido.

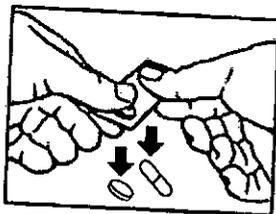
IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2018-06890727-APN-DERM#ANMAT

teva

0087



3. Ingiera la cápsula de Fenofibrato Micronizado y el comprimido de Ezetimiba en una única toma, en el momento del día que le indique su médico.



Ante cualquier duda consulte a su médico o farmacéutico.

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

Si ha olvidado una sola dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si es casi el momento de tomar su próxima dosis, no tome la dosis olvidada y tome su próxima dosis de la forma prescrita. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Si no está seguro o ha olvidado varias dosis informe a su médico.

Si interrumpe el tratamiento:

No deje de tomar su medicamento, a menos que su médico se lo indique.

Ante cualquier duda consulte a su médico.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si ha tomado MINUSLIP DUO en cantidades superiores a las recomendadas por error, consulte con su médico en forma inmediata.

Concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Lea atentamente toda la información para el paciente, ya que se describen las precauciones a tener en cuenta antes del inicio y durante el tratamiento.

En algunos pacientes, este medicamento puede causar un aumento transitorio de ciertas enzimas del hígado (transaminasas). Por este motivo, su médico controlará periódicamente el funcionamiento del hígado durante el tratamiento.

Si después de 3 a 6 meses de tratamiento, junto con una dieta reducida en grasas, no se observa un efecto satisfactorio, su médico puede que emplee otro tratamiento complementario o diferente.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2018-06890727-APN-DERM#ANMAT

teva

0038
FOLIO

Este medicamento puede producir alteraciones a nivel muscular y en los riñones. Ante cualquier malestar, consulte a su médico.
No se aconseja el uso de este medicamento en mujeres embarazadas, periodo de lactancia o niños.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER MINUSLIP DUO?

Al igual que todos los medicamentos, MINUSLIP DUO puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos pacientes se presentan molestias digestivas u otras alteraciones gastrointestinales, así como dolores musculares, aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas) y reacciones alérgicas en la piel.

Fenofibrato:

Los efectos adversos más severos relacionados a Fenofibrato incluyen:

- Trastornos de la sangre y del aparato circulatorio.
- Aumento de enzimas hepáticas.
- Dolores, calambres o debilidad muscular.

Otros efectos adversos relacionados al Fenofibrato pueden incluir:

- Vértigo, náuseas, vómitos, flatulencias, dolor de panza, diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Reacciones alérgicas en la piel.

Ezetimiba:

Dentro de los efectos adversos relacionados a Ezetimiba, se pueden mencionar:

- Constipación, flatulencias, malestar después de las comidas y dolor de panza.
- Fatiga
- Faringitis, sinusitis, tos.
- Dolor en las articulaciones, dolor de espalda.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

¿CÓMO DEBO CONSERVAR MINUSLIP DUO?

Conservar en su envase original a temperatura menor de 30°C. Proteger de la humedad.

PRESENTACIONES

MINUSLIP Duo contiene 30 cápsulas de Fenofibrato + 30 comprimidos de Ezetimiba.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificados Nros.: 44.278 y 51.814

IVAX ARGENTINA S.A. - Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

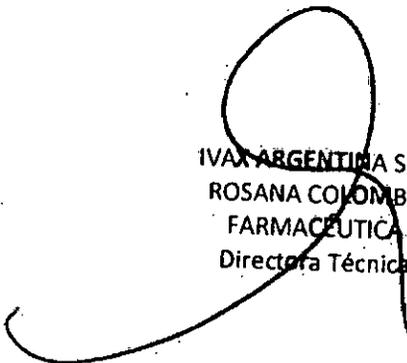
IF-2018-06890727-APN-DERM#ANMAT

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

[LOGO]


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2018-06890727-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-06890727-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 14 de Febrero de 2018

Referencia: 16891-17-3 inf paciente minuslip duo

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.14 18:47:49 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.14 18:47:49 -03'00'