



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **2382**

BUENOS AIRES, **12 MAY 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002281-10-6 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 prospectos para la presentación de venta tipo multiempaque o kit denominado MINUSLIP Duo / FENOFIBRATO, Cápsulas 200mg – EZETIMIBE, Comprimidos 10mg; compuesta por las Especialidades Medicinales denominadas MINUSLIP / FENOFIBRATE, Cápsulas 200mg, Certificado N° 44.278 y VADEL / EZETIMIBE, Comprimidos 10mg, Certificado N° 51.814.

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, 2349/07.

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.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **2382**

Que a fojas 57 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase el cambio de prospectos presentado para el Kit Multiempaque denominado MINUSLIP Duo / FENOFIBRATO, Cápsulas 200mg – EZETIMIBE, Comprimidos 10mg; compuesta por las Especialidades Medicinales denominadas MINUSLIP / FENOFIBRATE, Cápsulas 200mg, Certificado N° 44.278 y VADEL / EZETIMIBE, Comprimidos 10mg, Certificado N° 51.814, aprobada por Disposición ANMAT N° 7413/04 propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 31 a 38, 39 a 46 y 47 a 54.

ARTICULO 2º. –Agrégase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7413/04 los prospectos autorizados, por las fojas 31 a 38, 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.*

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 382

ARTICULO 3° - 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° 51.814 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.278 cuando los mismos se presenten acompañados de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 5°.- Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-002281-10-6

DISPOSICION N°:

js

382

DR. CARLOS CHIALÉ
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 2382, a los efectos de su anexo en los Certificados de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.814, y de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A. la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Kit Multiempaque denominado: MINUSLIP Duo / FENOFIBRATO, Cápsulas 200mg – EZETIMIBE, Comprimidos 10mg.-

Compuesto por los productos denominados:

Nombre Comercial/Genérico/s: MINUSLIP / FENOFIBRATE, Cápsulas 200mg, autorizado por expediente N° 1-0047-006326-94-7, Certificado N° 44.278.-

Nombre Comercial/Genérico/s: VADEL / EZETIMIBE, Comprimidos 10mg, Disposición ANMAT N° 7413/04, autorizado por expediente N° 1-0047-014574-03-6, Certificado N° 51.814.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Cambio de prospectos.	Anexo de Disposición N° 5079/07.-	Prospectos de fs. 31 a 38, 39 a 46 y 47 a 54, corresponde desglosar de fs. 31 a 38.-



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

"2010- Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a IVAX ARGENTINA S.A. titular del certificado de Autorización N° 51.814 en la Ciudad de Buenos Aires, a losdías, del mes2010.

12 MAY 2010

Expediente N° 1-0047-0000-002281-10-6

DISPOSICION N°

js

2

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE FOLLETO INTERNO**

"MINUSLIP Duo"
FENOFIBRATO Cápsulas 200 mg.
EZETIMIBE Comprimidos 10 mg.

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:*Cada cápsula contiene:*

Fenofibrato	200,00 mg.
Lauril sulfato de sodio	13,30 mg.
Almidón glicolato sódico	6,70 mg.
Estearato de magnesio	3,00 mg.
Almidón pregelatinizado	20,00 mg.

Cada comprimido contiene:

Ezetimibe	10,00 mg.
Croscarmellosa sódica	4,00 mg.
Lactosa monohidrato	50,00 mg.
Estearato de magnesio	1,00 mg.
Celulosa microcristalina	30,00 mg.
Povidona	3,00 mg.
Lauril sulfato sódico	2,00 mg.

ACCION TERAPEUTICA:

Hipolipemiente.

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.

IVAX Argentina S.A.
 ROSANA COLIMBO
 FARMACEUTICA
 -Directora Técnica-

IVAX Argentina S.A.
 ALFREDO WEBER
 Gerente General
 Apoderado

TEVA
 Miembro del Grupo Teva

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.

Ezetimibe:

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

En estudios clínicos se ha demostrado que el Ezetimibe reduce el CT, 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 Ezetimibe sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

El Ezetimibe 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. El Ezetimibe carece de un efecto clínico importante sobre las concentraciones plasmáticas de vitaminas liposolubles y no inhibe la síntesis de hormonas esteroideas adrenocorticales. El Ezetimibe no inhibe la síntesis de colesterol hepático ni incrementa la excreción de ácidos biliares. En cambio el Ezetimibe 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. El Fenofibrato circula en plasma en la forma de su metabolito más importante que es el ácido fenofibrico. 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 fenofibrico 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 fenofibrico 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 fenofibrico 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 fenofibrico no se elimina durante la hemodiálisis.

Ezetimibe:

Luego de su administración oral el Ezetimibe es absorbido y conjugado extensamente a un compuesto glucurónico fenólico farmacológicamente activo (Ezetimibe - glucurónido). Luego de una única dosis de 10 mg las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) de Ezetimibe oscilan entre 3.4 a 5.5 ng / ml y son alcanzadas en un lapso de 4 a 12 horas (Tmax). Ezetimibe-glucurónido alcanza un Cmax promedio de 45 a 71 ng / ml con un Tmax 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 Ezetimibe no modifica la absorción de la droga incrementándose un 38% la Cmax con alimentos grasos. Ezetimibe puede ser administrado con alimentos y en ayuna.

El Ezetimibe 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).

El Ezetimibe y el Ezetimibe-glucurónido presentan una elevada tasa de unión (> al 90%) a las proteínas plasmáticas. El Ezetimibe y el Ezetimibe-glucurónido son los compuestos

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
S.A.

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva



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.

El Ezetimibe 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 el Ezetimibe como el Ezetimibe glucurónido son eliminados lentamente del plasma con una vida media aproximada a las 22 hs para ambos. El Ezetimibe es el componente más importante encontrado en las heces y representa el 69% de la dosis administrada mientras que el Ezetimibe-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 Ezetimibe 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 Ezetimibe 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 Ezetimibe resultaron ligeramente más elevadas ($>$ del 20%) en mujeres que en hombres.

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

Luego de una única dosis de 10 mg de Ezetimibe el AUC para Ezetimibe 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 Ezetimibe total y Ezetimibe se incrementó aproximadamente 4 veces en comparación con los sujetos sanos. Los valores de AUC para Ezetimibe total y Ezetimibe 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 al Ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda el uso de dicha droga en estos pacientes.

POSOLOGIA / DOSIFICACION-MODO DE ADMINISTRACION:

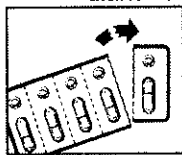
La dosis habitual recomendada es 1 cápsula de 200 mg de Fenofibrato más 1 comprimido de 10 mg de Ezetimibe preferentemente junto con una de las comidas principales.

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.

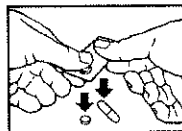
Modo de administración:

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

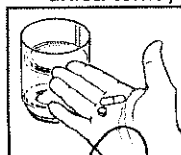
1. Corte el blister de aluminio por la línea troquelada. Cada sector contiene la dosis diaria recomendada de MINUSLIP duo.



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



3. Ingiera la cápsula de Fenofibrato, Micronizado y el comprimido de Ezetimibe 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.

ADVERTENCIAS:**Fenofibrato:**

Durante el uso de fibratos se han reportado casos de miopatía, con o sin elevación de la CPK, consistentes en miositis y rhabdomiolisis. 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).

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. Se recomienda no asociar el Fenofibrato con drogas potencialmente hepatotóxicas e IMAO.

El desarrollo de colelitiasis 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 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.

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 periodo de lactancia.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
DIRECCION TECNICA

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apocondado

TEVA
Miembro del Grupo Teva



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.

Ezetimibe:

Enzimas hepáticas: en estudios clínicos controlados de monoterapia la incidencia de elevaciones de las transaminasas séricas (≥ 3 veces el límite superior normal) resultó ser similar entre el Ezetimibe (0.5%) y el placebo (0.3%). En estudios clínicos incluyendo la administración de Ezetimibe conjuntamente con un inhibidor de la HMG - CoA reductasa la incidencia de elevaciones de las transaminasas séricas (≥ 3 veces el límite superior normal) resultó ser de 1,3% para los pacientes tratados con la combinación en relación al 0,4% de los pacientes tratados con el inhibidor de la HMG - CoA reductasa solo. Estas elevaciones de las transaminasas fueron habitualmente asintomáticas, no se asociaron con colestasis y retornaron al nivel basal luego de la discontinuación de la terapia o con la continuidad del tratamiento. En consecuencia cuando se administren conjuntamente el Ezetimibe con un inhibidor de la HMG - CoA reductasa deben realizarse pruebas de función hepática al iniciar la terapia y luego periódicamente tal como habitualmente se hace cuando se usan inhibidores de la HMG - CoA reductasa.

Musculoesqueléticas: en ensayos clínicos no se observó un exceso en la incidencia de miopatía o rabdomiolisis 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.

Interacciones: Ezetimibe 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 el Ezetimibe no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450 pareciendo poco probable que el Ezetimibe pueda afectar el metabolismo de aquellas drogas que son metabolizadas por estas enzimas.

Warfarina: en hombres adultos sanos la administración concomitante de Ezetimibe 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 Ezetimibe 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 Ezetimibe 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 Ezetimibe ni del Ezetimibe total.

Antiácidos: en hombres adultos sanos dosis únicas de Hidróxido de Aluminio y Magnesio carecieron de un efecto significativo sobre la biodisponibilidad oral de Ezetimibe total, Ezetimibe- glucurónido o Ezetimibe. La Cmax del Ezetimibe total disminuyó un 30%.

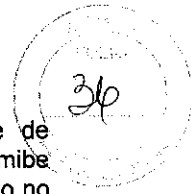
Glipizida: en hombres adultos sanos niveles plasmáticos estables de Ezetimibe alcanzados con una dosis de 10mg/día carecieron de un efecto significativo sobre la farmacocinética y farmacodinamia de la Glipizida. Dosis únicas de glipizida (10 mg) carecieron de efecto significativo sobre el Ezetimibe total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

Inhibidores de HMG - CoA reductasa: la administración conjunta de Ezetimibe (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 Ezetimibe total y del Ezetimibe 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 colestiasis. 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.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA CONDOMBO
FARMACEUTICA
- Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apodrecido



Fenofibrato: en pacientes hipercolesterolémicos la administración concomitante de Fenofibrato 200 mg / día incrementó los valores promedio de C_{max} 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.

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: los niveles de Ezetimibe total se incrementaron 12 veces en un paciente con trasplante renal que recibía múltiples fármacos incluyendo Ciclosporina. Los pacientes que reciban conjuntamente Ezetimibe 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 Ezetimibe. El Ezetimibe no demostró evidencia de acción mutagénica, clastogénica o genotóxica. En estudios experimentales en ratas el Ezetimibe no afectó la fertilidad.

Embarazo: 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: 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.

Uso pediátrico: 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.

Uso en ancianos: la efectividad y tolerabilidad del Ezetimibe 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:

Digestivos: 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.

Musculoesqueléticos: 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.

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

Piel: raramente rash cutáneo, urticaria, y prurito.

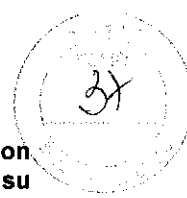
Otros: con el uso de otros fibratos se han descrito efectos adversos tales como anemia, leucopenia, eosinofilia, agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, y arritmias cardíacas. Por este motivo se debe estar alertado sobre la posibilidad de aparición de alguno de ellos durante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

Ezetimibe:

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 tabla siguiente.


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



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 / Efecto adverso	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

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.

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 Gutiérrez: (01) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN / ALMACENAMIENTO:

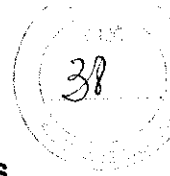
Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C, protegido de la humedad.

PRESENTACIONES:

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

IVAX Argentina S.A.
ROSANA ZILOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificados Nros. 44278 y 51814

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

Directora Técnica: Rosana Colombo (Farmacéutica)

Fecha de la última revisión:



IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica



IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado