



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

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

RESOLUCIÓN N° 6975

BUENOS AIRES, 09 NOV 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009932-08-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS PUNTANOS S.E. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Artículo 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

U



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

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

DISPOSICIÓN N°

6975

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10

5,



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

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

DISPOSICIÓN Nº **6975**

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS y nombre/s genérico/s EZETIMIBE + ATORVASTATINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIOS PUNTANOS S.E., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE

U



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° **6 9 7 5**

SALUD CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-009932-08-1

DISPOSICIÓN N°:

6 9 7 5

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



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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

6975

Nombre comercial: EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS.

Nombre/s genérico/s: EZETIMIBE + ATORVASTATINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. DEL FUNDADOR S/N, CIUDAD DE SAN LUIS,
PROVINCIA DE SAN LUIS.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS.

Clasificación ATC: B04AB.

U) Indicación/es autorizada/s: INDICADO FRENTE A LA FALLA TERAPEUTICA DE LA MONOTERAPIA CON ATORVASTATINA O EZETIMIBE O PARA REDUCIR LA DOSIS DIARIA DE ATORVASTATIN, CON MANTENIMIENTO DE LA RESPUESTA TERAPEUTICA. TRATAMIENTO ADYUVANTE DE LA DIETA PARA REDUCIR DE LOS NIVELES ELEVADOS DE COLESTEROL TOTAL, LDL-C, APO B, TRIGLICERIDOS Y EL COLESTEROL DE LIPOPROTEINAS DE NO ALTA



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

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

6975

DENSIDAD; Y PARA EL INCREMENTO DE LA LIPOPROTEINA DE ALTA DENSIDAD (HDL-C) EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA (HETEROCIGOTA FAMILIAR Y NO FAMILIAR) Y EN LA DISLIPEMIA MIXTA (TIPO FREDRICKSON II a Y II b). INDICADO PARA LA REDUCCION DE LOS NIVELES ELEVADOS DE CT Y LDL-C EN PACIENTES CON H. FAMILIAR HOMOCIGOTA (HFHO) COMO ADYUVANTE DE OTROS TRATAMIENTOS HIPOCOLESTEROLEMIANTES (EJ: AFERESIS DE LDL) O EN CASO DE NO DISPONER DE ESTOS TRATAMIENTOS.

Concentración/es: 20.0 MG de ATORVASTATIN (COMO CALCICO TRIHIDRATO), 10.0 MG de EZETIMIBE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ATORVASTATIN (COMO CALCICO TRIHIDRATO) 20.0 MG, EZETIMIBE 10.0 MG.

Excipientes: CROSCARMELOSA SODICA 8.0 MG, ALMIDON GLICOLATO SODICO 1 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 55.4 MG, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 2.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 45.1 MG, ESTEARILFUMARATO DE SODIO 1.3 MG, LAURILSULFATO SODICO 4.0 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO-PVC-ACLAR ANACTÍNICO.

Presentación: BLISTER CON 30 COMPRIMIDOS.

5.



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

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

6975'

Contenido por unidad de venta: BLISTER CON 30 COMPRIMIDOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS.

Clasificación ATC: B04AB.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO FRENTE A LA FALLA TERAPEUTICA DE LA MONOTERAPIA CON ATORVASTATINA O EZETIMIBE O PARA REDUCIR LA DOSIS DIARIA DE ATORVASTATIN, CON MANTENIMIENTO DE LA RESPUESTA TERAPEUTICA. TRATAMIENTO ADYUVANTE DE LA DIETA PARA REDUCIR DE LOS NIVELES ELEVADOS DE COLESTEROL TOTAL, LDL-C, APO B, TRIGLICERIDOS Y EL COLESTEROL DE LIPOPROTEINAS DE NO ALTA DENSIDAD; Y PARA EL INCREMENTO DE LA LIPOPROTEINA DE ALTA DENSIDAD (HDL-C) EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA (HETEROCIGOTA FAMILIAR Y NO FAMILIAR) Y EN LA DISLIPEMIA MIXTA (TIPO FREDRICKSON II a Y II b). INDICADO PARA LA REDUCCION DE LOS NIVELES ELEVADOS DE CT Y LDL-C EN PACIENTES CON H. FAMILIAR HOMOCIGOTA (HFHO) COMO ADYUVANTE DE OTROS TRATAMIENTOS HIPOCOLESTEROLEMIANTES (EJ: AFERESIS DE LDL) O EN CASO DE NO DISPONER DE ESTOS TRATAMIENTOS.

5,



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

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

Concentración/es: 10.0 MG de ATORVASTATIN (COMO CALCICO TRIHIDRATO),
10.0 MG de EZETIMIBE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ATORVASTATIN (COMO CALCICO TRIHIDRATO) 10.0 MG,
EZETIMIBE 10.0 MG.

Excipientes: CROSCARMELOSA SODICA 8.0 MG, ALMIDON GLICOLATO SODICO
1 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 56.25
MG, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 2.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH
101 45.1 MG, ESTEARILFUMARATO DE SODIO 1.3 MG, LAURILSULFATO
SODICO 4.0 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO-PVC-ACLAR ANACTÍNICO.

Presentación: BLISTER CON 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: BLISTER CON 30 COMPRIMIDOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

6 9 7 5


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





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

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

ANEXO II

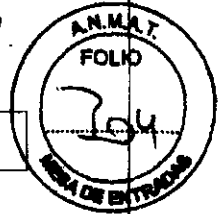
TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

6975


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

6975



PROYECTO DE PROSPECTO

EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS

**Ezetimibe 10 mg
Atorvastatina 10/20 mg
COMPRIMIDOS**

FÓRMULA

EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS 10/10:

Ezetimibe	10,0 mg;
Atorvastatina Calcica trihidrato	10,85 mg
(equivalente a 10 mg de Atorvastatina);	
Celulosa microcristalina PH 101.....	45,1 mg;
Croscarmelosa sódica.....	8,0 mg
Polivinilpirrolidona K30.....	2,5 mg
Laurilsulfato de sodio.....	4,0 mg
Lactosa monohidrato, 56.....	25 mg
Dioxido de Silicio Coloidal,	1 mg
Estearil fumarato sodico,	1,3mg
Almidon glicolato sódico.....	1 mg.

EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS 10/20:

Ezetimibe	10,0 mg
Atorvastatina Calcica trihidrato	21,7 mg
(equivalente a 20 mg de Atorvastatina);	
Celulosa microcristalina PH 101.....	45,1 mg
Croscarmelosa sódica	8,0 mg
Polivinilpirrolidona K30	2,5 mg
Laurilsulfato de sodio.....	4,0 mg
Lactosa monohidrato.....	55,4 mg
Dioxido de Silicio Coloidal	1 mg
Estearil fumarato sodico	1,3 mg
Almidon glicolato sodico	1 mg

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS contiene ezetimibe y atorvastatin, dos agentes hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios.

Ezetimibe se ubica en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, esto provoca una disminución en la cantidad de colesterol intestinal que llega al hígado, lo que a su vez determina una reducción en las reservas de colesterol hepático y un incremento en la depuración de colesterol de la sangre. Este mecanismo distintivo es complementario del de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.



En un ensayo clínico de 2 semanas realizado en 18 pacientes hipercolesterolémicos, ezetimibe inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54 %, en comparación con placebo.

Atorvastatin es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la velocidad y responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de esteroides, incluido el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan en la sangre formando parte de complejos lipoproteicos. En el hígado triglicéridos y colesterol son incorporados a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) para luego ser liberados a plasma y ser distribuidos a los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y son metabolizadas principalmente a través de los receptores de gran afinidad por LDL.

Atorvastatin disminuye los niveles plasmáticos de colesterol y lipoproteínas por inhibición de la síntesis de colesterol en hígado y mediante el aumento del número de receptores de LDL en la superficie de las células mejora la captación y el catabolismo de las LDL.

En estudios realizados sobre pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, hipercolesterolemia no familiar y dislipidemia mixta, incluidos pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente, se ha demostrado que el atorvastatin reduce el colesterol total, colesterol - LDL, apolipoproteína B y triglicéridos y produce un aumento variable dosis-dependiente del colesterol - HDL.

En un estudio clínico, doble ciego, placebo controlado, de 12 semanas de duración en 628 pacientes con hipercolesterolemia primaria, la administración de ezetimibe/atorvastatin produjo una disminución de los niveles de CT, LDL-C, Apo B, TG y no-HDL-C, así como un incremento de HDL-C significativamente mayores a los de cada tratamiento por separado. Asimismo se evidenciaron mejoras significativas de las relaciones CT/HDL-C y LDL-C/HDL-C en los pacientes tratados con ezetimibe/atorvastatin, en comparación con los valores observados para cada tratamiento por separado. Una vez finalizado dicho estudio, un subgrupo de pacientes (n=246) continuó el tratamiento con ezetimibe/atorvastatin o atorvastatin durante 12 meses. Luego de 6 semanas, en los pacientes tratados con ezetimibe / atorvastatin (10/10 mg) se observó una disminución mayor del LDL-C (-53 % vs. -37 %), del CT (-38,8 % vs. -26 %) y de los TG (-28 % vs. -12 %) y un incremento similar del HDL-C (4,6 % vs. 4,5 %), en comparación con el grupo tratado con 10 mg de atorvastatin; estos efectos se mantuvieron a lo largo de 1 año. En comparación con la monoterapia, un menor número de pacientes tratados con la asociación (22 % vs. 9 %) requirió una titulación de la dosis de atorvastatin a fin de alcanzar la concentración de LDL-C objetivo. Un 91 % de los pacientes tratados con la asociación y un 78 % de los pacientes tratados con la monoterapia alcanzaron dicha concentración objetivo al final del estudio.

FARMACOCINÉTICA

• Ezetimibe

Absorción: administrado por vía oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se conjuga extensamente para formar un glucurónido fenólico (ezetimibe-glucurónido) farmacológicamente activo. La concentración plasmática máxima promedio (C_{máx}) de ezetimibe- glucurónido se alcanza en el lapso de 1 a 2



horas, y la de ezetimibe dentro de las 4 a 12 horas. La biodisponibilidad de ezetimibe es variable; siendo el coeficiente de variación interindividual del 35-60 % en base a valores de ABC. La administración concomitante con alimentos (sean o no ricos en grasas) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimibe en comprimidos de 10 mg. La $C_{m\acute{a}x}$ aumenta un 38% si se ingiere con alimentos de alto contenido graso.

Distribución: ezetimibe y el glucurónido de ezetimibe presentan una alta unión a proteínas plasmáticas (> 90 %).

Metabolismo: ezetimibe se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado a través de la conjugación con glucurónido (una reacción fase II) con la subsecuente excreción biliar y renal. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción fase I). Ezetimibe y ezetimibe glucurónido son los compuestos mayoritarios derivados de la droga detectados en el plasma y constituyen aproximadamente un 10 a 20 %, y un 80 a 90 % del total de la droga en plasma, respectivamente. Tanto ezetimibe como ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma con una vida media, para ambos compuestos, de aproximadamente 22 horas. El perfil concentración plasmática-tiempo exhibe múltiples picos, sugiriendo recirculación enterohepática.

Eliminación: con posterioridad a la administración de ^{14}C -Ezetimibe (20 mg) en humanos, el ezetimibe total dio cuenta de aproximadamente el 93 % de la radioactividad total del plasma. Después de 48 horas no se registraron niveles detectables de radioactividad en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radioactividad administrada se recuperaron en heces y orina respectivamente, tras un período de recolección de 10 días.

Ezetimibe fue el componente principal en heces, mientras que el glucurónido de ezetimibe fue el componente principal en orina.

• Atorvastatin:

Absorción: luego de una administración oral, atorvastatin es rápidamente absorbido, alcanzando la concentración plasmática máxima dentro de la primera y la segunda hora. La absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatin administrada. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatin es del 14% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de un 30%.

La baja disponibilidad sistémica es atribuida al metabolismo de primer paso hepático y/o al clearance presistémico de la mucosa gastrointestinal.

Aunque la comida disminuye la velocidad y el grado de absorción en un 25% y 9%, respectivamente, la reducción del LDL-colesterol alcanzada es similar cuando se administra con o sin comida. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatin son menores (aproximadamente 30% para la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del LDL-colesterol no es afectada por el momento del día en que se administra la droga.

Distribución: el volumen de distribución promedio del atorvastatin es de 381 L, lo que sugiere una amplia distribución tisular. La unión a proteínas es de un 98%. La relación sangre/plasma es de aproximadamente 0,25, lo que indica una pobre penetración de la droga en los eritrocitos.

Metabolismo: atorvastatin es metabolizado por el citocromo P450 3A4 obteniéndose los derivados orto y para hidroxilados y varios productos de beta oxidación. In vitro se ha comprobado que los metabolitos orto y para



hidroxilados son activos, atribuyéndose aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria sobre la HMG-CoA reductasa a estos metabolitos. En animales el ortodihidroxi metabolito es posteriormente glucuronizado.

Eliminación: atorvastatin es eliminado fundamentalmente en la bilis luego de un metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, la droga no presenta una significativa recirculación enterohepática. La vida media de eliminación promedio en humanos es de 14 horas. La vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2% de la dosis de atorvastatin se recupera en orina después de la administración oral.

Farmacocinética en situaciones clínicas particulares:

Pacientes geriátricos: en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total fueron aproximadamente el doble de las observadas en los pacientes jóvenes.

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatin son mayores a las de los adultos jóvenes (aproximadamente un 40 % para la $C_{m\acute{a}x}$ y un 30 % para el ABC) en voluntarios ancianos sanos (edad ≥ 65 años). La información clínica sugiere una mayor disminución del LDL-colesterol con cualquiera de las dosis en los pacientes ancianos en comparación con los adultos jóvenes.

Pacientes pediátricos: la farmacocinética de atorvastatin no se ha estudiado en niños.

La absorción y el metabolismo de ezetimibe resultaron similares entre los niños y adolescentes (10 a 18 años) y los adultos. Tomando como base el ezetimibe total, no se encontraron diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos de la población de niños $<$ de 10 años.

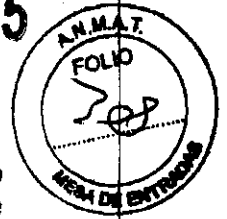
Insuficiencia hepática: después de una dosis única de ezetimibe 10 mg, el área bajo la curva (ABC) promedio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child Pugh 5 a 6), en comparación con sujetos sanos. Los valores de ABC promedio para ezetimibe total y ezetimibe se incrementaron aproximadamente 3-4 y 5-6 veces, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntaje de Child-Pugh 7-9) o severa (puntaje de Child-Pugh 10-15).

La concentración plasmática de atorvastatin aumenta (la $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente 16 veces y el ABC 11 veces) en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica (Child-Pugh B).

Insuficiencia renal: luego de la administración de una dosis única de ezetimibe de 10 mg a pacientes con enfermedad renal severa ($n=8$, clearance de creatinina promedio ≤ 30 ml/min), el ABC promedio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos ($n=9$). Las enfermedades renales no modifican las concentraciones plasmáticas o los efectos sobre los lípidos de atorvastatin.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipolipemiante. Inhibición selectiva de la absorción intestinal del colesterol y esteroides vegetales relacionados y de la síntesis endógena de colesterol.



INDICACIONES

Indicado frente a la falla terapéutica de la monoterapia con atorvastatin o ezetimibe, o para reducir la dosis diaria de atorvastatin, con mantenimiento de la respuesta terapéutica.

Tratamiento adyuvante de la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total (CT), lipoproteína de baja densidad-colesterol (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y el colesterol de lipoproteínas de no-alta densidad (no-HDL-C); y para el incremento de la lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y en la dislipidemia mixta (tipos Fredrickson II a y II b). Indicado para la reducción de los niveles elevados de CT y LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) como adyuvante de otros tratamientos hipocolesterolemiantes (ej.: aféresis de LDL) o en caso de no disponer de estos tratamientos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El paciente debe estar sometido a una dieta hipolipemiente adecuada antes de comenzar el tratamiento con el producto y debe continuar con la misma durante todo el tratamiento. La dosis deberá ser individualizada de acuerdo al nivel de LDL-C, el objetivo terapéutico y la respuesta clínica del paciente.

Hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (Fredrickson tipos II a y II b): la dosis inicial recomendada es de 10 mg de atorvastatin / 10 mg de ezetimibe al día. EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS debe ser administrado en una sola toma diaria en cualquier momento del día, antes o después de la comida. El comprimido de atorvastatin y el de ezetimibe deben ingerirse en la misma toma. Luego de 2 ó más semanas de iniciado el tratamiento o de efectuada la titulación de la dosis deben controlarse los niveles plasmáticos de lípidos y, si es necesario, realizar el ajuste de dosis correspondiente.

Dado que el objetivo terapéutico es reducir los niveles de LDL-C, se recomienda utilizar la concentración de LDL-C como dato previo al inicio del tratamiento y como valor control de la respuesta terapéutica. Sólo en casos en los que no se dispone de la medición de LDL-C, puede utilizarse como dato el nivel de colesterol total.

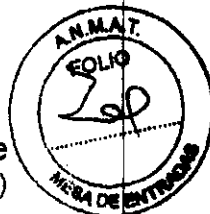
En aquellos pacientes sin respuesta adecuada a la dosis de 20 mg diarios de atorvastatin, debe iniciarse el tratamiento directamente con EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS 20/10.

En los pacientes con respuesta inadecuada a la dosis de 10 mg diarios de ezetimibe como monoterapia el tratamiento deberá iniciarse con EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS 10/10.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: la dosis inicial recomendada en estos pacientes es de 10 mg de atorvastatin / 10 mg de ezetimibe al día. En función de la respuesta del paciente, la dosis puede incrementarse. EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS deberá utilizarse como terapia adjunta a otros tratamientos hipolipemiantes (Ej. aféresis de LDL) o cuando éstos no estuvieran disponibles.

Uso en pacientes ancianos: no se requieren ajustes de dosis en estos pacientes. Uso en insuficiencia hepática: en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child Pugh 5 a 6) no se requiere un ajuste de la

6975



dosis. El tratamiento con EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS no se recomienda en pacientes con disfunción hepática moderada (Child Pugh 7 a 9) o grave (Child Pugh > 9).

Uso en insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Tratamiento concomitante: la toma de EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS debe realizarse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de secuestrantes de ácidos biliares (Véase Interacciones medicamentosas).

CONTRAINDICACIONES

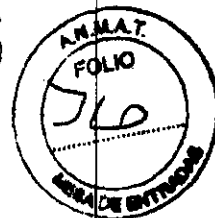
Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas. Embarazo. Lactancia. Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado.

ADVERTENCIAS

Efectos sobre el músculo esquelético: en un estudio clínico de 12 meses de duración, no se observaron elevaciones consecutivas de la CPK (10 x límite superior normal, LSN) ni casos de miopatía y rabdomiolisis en los pacientes tratados con la combinación de ezetimibe/atorvastatin. No obstante, en un estudio clínico de 12 semanas de duración se reportaron elevaciones consecutivas de la CPK (10 x LSN) asociadas a síntomas musculares en un paciente tratado con ezetimibe / atorvastatin (10/40 mg). Luego de la discontinuación del tratamiento, los síntomas se resolvieron y los niveles de CPK retornaron a los valores normales.

Con atorvastatin, así como con otras estatinas, se han reportado mialgias sin complicaciones. En raros casos se ha reportado rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. Debe advertirse a los pacientes de la importancia de informar cualquier dolor muscular sin causa aparente o debilidad muscular, particularmente si se acompaña de fiebre o malestar.

El tratamiento con EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS deberá ser suspendido cuando se observe un marcado aumento de los niveles de CPK o se diagnostique o se sospeche una miopatía. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas de esta clase aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, derivados de ácido fibrótico, eritromicina, niacina o antifúngicos azólicos. Los médicos que piensen utilizar un tratamiento combinado con EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS y alguna de estas drogas, deberán evaluar los riesgos frente a los beneficios, y deberán monitorear cuidadosamente a los pacientes en busca de signos o síntomas de miopatías, particularmente durante los primeros meses de tratamiento y durante cualquier período de aumento de la dosis. En tales situaciones puede considerarse la realización de determinaciones periódicas de CPK, aunque no existe seguridad de que tal monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa. El producto debe interrumpirse o suspenderse temporariamente en cualquier paciente con un cuadro agudo que sugiera miopatía o que tenga un factor predisponente para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (ej. infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor,



traumatismo, severas alteraciones metabólicas, endócrinas o de electrolitos y crisis convulsivas no controladas).

La administración simultánea de ezetimibe en pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa no aumenta la incidencia de miopatía asociada a estas drogas.

Efectos hepáticos: en estudios controlados con ezetimibe como monoterapia, la incidencia de elevaciones consecutivas (> 3 x el límite superior normal, LSN) en las transaminasas séricas fue similar entre ezetimibe (0,5 %) y placebo (0,3 %). Niveles altos persistentes de las transaminasas (≥ 3 x LSN) se observaron en $<1\%$ de los pacientes que recibieron atorvastatin en los estudios clínicos. Los mismos, en general, no se asociaron con ictericia ni otros signos o síntomas. Cuando se disminuía la dosis de atorvastatin, o se interrumpía o discontinuaba el tratamiento, los niveles de transaminasas volvían a los valores de pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatin, sin secuelas.

En estudios de coadministración controlados, en los que los pacientes recibieron ezetimibe y una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x LSN) en el 1,3 % de los pacientes tratados con la combinación de drogas y en el 0,4 % de los pacientes tratados con una estatina como monoterapia. Estas elevaciones en las transaminasas fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y retornaron a los niveles basales durante el transcurso del tratamiento o luego de la discontinuación del mismo. En un estudio clínico de 12 meses de duración, no se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (3 x LSN) en los pacientes tratados con la combinación ezetimibe / atorvastatin. Sin embargo, en estudios de corta duración se reportaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (3 x LSN) con una incidencia aproximada de ≤ 2 %.

Los estudios sobre la función hepática deberán realizarse antes de iniciarse el tratamiento, a las 12 semanas del inicio del tratamiento o de cualquier elevación de la dosis, y periódicamente a partir de entonces. En pacientes que muestren signos y síntomas de un daño hepático deberán realizarse estudios de la función hepática. Los pacientes que muestren un aumento en los niveles de transaminasas deberán ser monitoreados hasta que esta anomalía se resuelva. Cuando se observe un aumento mayor a 3 veces en las transaminasas (GOT y GPT) deberá reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento.

EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS deberá usarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o que consuman considerables cantidades de alcohol.

PRECAUCIONES

Insuficiencia hepática: debido a que no se conocen los efectos del incremento de la exposición a ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, no se recomienda el empleo del producto en estos pacientes (Véase Farmacocinética).

Embarazo: la aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de las drogas hipolipemiantes durante el embarazo debería tener sólo un pequeño impacto sobre el resultado de la terapia a largo plazo de la hipercolesterolemia primaria. Dado que no se ha establecido la seguridad del uso de atorvastatin o



ezetimibe en mujeres embarazadas, el tratamiento debe discontinuarse no bien se detecte el embarazo y debe advertirse a la paciente acerca del riesgo para el feto. sólo debería ser administrado en mujeres en edad fértil cuando la concepción en estas pacientes sea altamente improbable.

En estudios realizados en animales durante la organogénesis, a los que se les administró ezetimibe solo, no se han observado efectos embriofetales con las dosis testeadas (250, 500, 1000 mg/kg/día). Ezetimibe atravesó la placenta cuando se lo administró en dosis múltiples en ratas y conejos.

En estudios en animales atorvastatin no presentó efectos sobre la fertilidad ni fue teratogénico. Sin embargo, en el tratamiento con dosis tóxicas en conejos y ratas se observó toxicidad fetal.

En estudios con dosis múltiples de ezetimibe en combinación con estatinas en ratas y conejos durante la organogénesis, se observaron exposiciones superiores a las observadas con ezetimibe y estatinas administrados por separado. Los eventos adversos reproductivos ocurrieron a dosis más bajas durante el tratamiento combinado, en comparación con la monoterapia.

Lactancia: se ha demostrado que ezetimibe se excreta en la leche de ratas. Se desconoce si ezetimibe o atorvastatin se excretan en la leche humana; por lo tanto, EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS no debe administrarse a madres que amamantan.

Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y efectividad de ezetimibe / atorvastatin en niños.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones medicamentosas: • Con Atorvastatin:

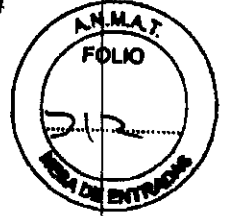
Se ha evidenciado un aumento en el riesgo de miopatía en pacientes que recibían un tratamiento combinado de atorvastatin con cualquiera de las siguientes drogas: ciclosporina, derivados del ácido fibríco, eritromicina, antifúngicos de estructura azólica y niacina.

Eritromicina: en individuos sanos la administración de atorvastatin conjuntamente con eritromicina, un conocido inhibidor del citocromo P450 3A4, se asocia con elevación de las concentraciones plasmáticas de atorvastatin.

Interacciones a través del CYP3A4: considerando que el atorvastatin, al igual que otras drogas inhibidoras de la HMG-CoA reductasa, es metabolizado por el citocromo P450 3A4, puede interaccionar con otras drogas metabolizadas por la misma isoenzima (ej. inmunomoduladores, diversos agentes antiarrítmicos, antagonistas de los canales de calcio y algunas benzodiazepinas), modificando los niveles plasmáticos de estas drogas. Esta interacción debe tenerse en cuenta especialmente en el caso de fármacos de estrecho margen terapéutico, como por ejemplo los antiarrítmicos de clase III, incluyendo la amiodarona.

Atorvastatin deberá ser administrado con precaución cuando se asocie con otras drogas inhibidoras del citocromo P450 3A4 (ej. macrólidos, antifúngicos azólicos). El efecto de la administración conjunta con inductores del citocromo P450 3A4 (ej. fenitoína, rifampicina) es desconocido.

Antiácidos: la administración oral de atorvastatin con antiácidos que contengan hidróxidos de magnesio y aluminio reduce los niveles plasmáticos de atorvastatin aproximadamente un 35%; sin embargo, la reducción de LDL - colesterol no se altera.



Drogas antihipertensivas: en estudios clínicos en los que el atorvastatin fue administrado de manera conjunta con drogas antihipertensivas (inhibidores de la ECA, beta-bloqueantes, antagonistas de los canales de calcio y diuréticos) o con agentes hipoglucemiantes no se han visto interacciones clínicamente significativas.

Digoxina: la administración de dosis múltiples de atorvastatin con digoxina incrementa la concentración plasmática en el estado estacionario de la digoxina en aproximadamente un 20%. En consecuencia, pacientes tratados con digoxina deben ser debidamente monitoreados.

Anticonceptivos orales: la administración de atorvastatin con anticonceptivos orales como etinil estradiol y noretindrona, ocasiona un aumento en la concentración plasmática de estas hormonas de aproximadamente 20 y 30 % respectivamente. Este aumento deberá ser considerado, cuando se selecciona un anticonceptivo para pacientes bajo tratamiento con **EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS**.

Colestipol: las concentraciones plasmáticas de atorvastatin son bajas (aproximadamente 25%) cuando se administra con colestipol. Sin embargo, los efectos hipolipemiantes son mayores cuando el atorvastatin se administra conjuntamente con colestipol que cuando ambos se administran en forma separada.

Warfarina: atorvastatin no posee efecto clínicamente significativo sobre el tiempo de protrombina en pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina.

Cimetidina: en estudios realizados no se han evidenciado interacciones clínicamente significativas entre atorvastatin y cimetidina.

Antipirina: debido a que atorvastatin no afecta la farmacocinética de antipirina, no se esperan interacciones con otras drogas metabolizadas por la misma isoenzima.

• Con Ezetimibe:

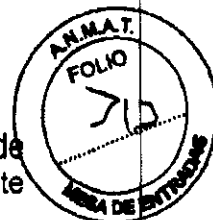
Ciclosporina: los niveles plasmáticos de ezetimibe total se incrementaron 12 veces en un paciente con trasplante renal tratado con múltiples medicaciones, incluyendo ciclosporina. Los pacientes tratados con ezetimibe y ciclosporina deben ser monitoreados cuidadosamente.

Fibratos: la seguridad y eficacia de ezetimibe administrado con fibratos no ha sido demostrada. La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozil incrementó la concentración de ezetimibe total aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente; no obstante, estas elevaciones no se consideran clínicamente significativas. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, dando lugar a colelitiasis.

Interacciones a través del CYP3A4: en estudios preclínicos se demostró que ezetimibe no induce la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimibe y las drogas metabolizadas por el citocromo P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la acetiltransferasa.

Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuyó el ABC promedio de ezetimibe total en un 55 % aproximadamente. La reducción adicional de LDL-C que es de esperar debido al agregado de ezetimibe al tratamiento con colestiramina puede verse reducida por efecto de esta interacción.

Antiácidos: la administración concomitante de antiácidos, si bien disminuyó la C_{máx} de ezetimibe, no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad de



ezetimibe, glucurónido de ezetimibe o ezetimibe total, en base a los valores de ABC. Este descenso en la tasa de absorción no se considera clínicamente significativo.

Digoxina: la administración de ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo en la biodisponibilidad de digoxina y en los parámetros ECG (HR, PR, QT, intervalos QTc).

Anticonceptivos orales: la coadministración de ezetimibe (10 mg una vez al día) con anticonceptivos orales no ha mostrado efectos significativos en la biodisponibilidad de etinil estradiol o levonorgestrel en un estudio en 18 voluntarias adultas.

Warfarina: la administración concomitante de ezetimibe (10 mg una vez al día) no afectó la biodisponibilidad de warfarina, ni el tiempo de protrombina en un estudio en 12 voluntarios adultos sanos.

Cimetidina: dosis múltiples de cimetidina (400 mg dos veces al día) no han mostrado un efecto significativo en la biodisponibilidad de ezetimibe y ezetimibe total en un estudio en 12 adultos sanos.

Glipizide: en un estudio en 12 voluntarios de sexo masculino, los niveles en el estado estacionario de ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvieron un efecto significativo en la farmacocinética y farmacodinamia de glipizide. Una dosis única de glipizide (10 mg) no tuvo un efecto significativo en la biodisponibilidad de ezetimibe o ezetimibe total.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad del tratamiento combinado con ezetimibe y atorvastatin ha sido evaluada en varios estudios clínicos controlados. Generalmente fue bien tolerado. Aproximadamente un 6 % de los pacientes tratados con la combinación en diversos estudios clínicos discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas relacionadas con el mismo.

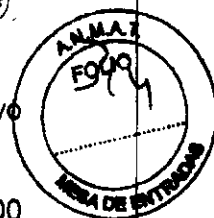
Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente entre los pacientes tratados con la combinación en estudios clínicos controlados, fueron: infección del tracto respiratorio superior, mialgia, dolor abdominal, cefalea, dolor músculo-esquelético, artralgia, náuseas, fatiga, constipación, diarrea, flatulencia. Raramente se han descrito elevaciones consecutivas de las transaminasas (3 x LSN) (Véase PRECAUCIONES).

• Atorvastatin:

Los efectos adversos más frecuentemente observados en estudios clínicos controlados con atorvastatin fueron: constipación, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han comunicado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en pacientes tratados con atorvastatin. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8 % de los pacientes que recibían atorvastatin se produjeron elevaciones de las transaminasas séricas clínicamente importantes (> 3 veces el límite superior normal). Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

La elevación de los niveles de CPK (3 veces o más por encima del límite superior normal) se observó con una frecuencia de 2,5%, comparativamente menor con respecto a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa (3,1%).



El aumento de los niveles de CPK 10 veces mayor al nivel superior se observó en un 0,4%.

En este caso sólo el 0,1% presentó dolor muscular, molestia o debilidad.

Los efectos adversos reportados en ≥ 2 % de los pacientes entre 2500 pacientes en estudios clínicos controlados con placebo, sin evaluación de la causalidad, fueron:

Generales: infección, cefalea, lesión accidental, síndrome gripal, dolor abdominal, dolor lumbar, reacción alérgica, astenia.

Aparato digestivo: constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia.

Aparato respiratorio: sinusitis, faringitis.

Piel y anexos: eritema.

Sistema músculo-esquelético: artralgias, mialgias.

• Ezetimibe:

Las reacciones adversas reportadas en ≥ 2 % de los pacientes tratados con ezetimibe y con una incidencia superior a placebo en estudios placebo controlados, independientemente de la causalidad, fueron:

Gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea.

Infecciones e infestaciones: infección viral, faringitis y sinusitis.

Musculo-esqueléticos: artralgia, dolor de espalda.

Respiratorios: tos.

Otros: fatiga.

• Ezetimibe en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa
Ezetimibe ha sido evaluado en estudios de combinación en más de 2000 pacientes. En general, las reacciones adversas observadas en pacientes tratados con ezetimibe conjuntamente con una estatina fueron similares a las reportadas en pacientes tratados con una estatina sola. Sin embargo, la frecuencia de elevación de las transaminasas fue levemente superior en pacientes que recibieron el tratamiento combinado que en aquellos tratados con una estatina sola.

Las reacciones adversas reportadas en ≥ 2 % de los pacientes tratados con ezetimibe concomitantemente con una estatina, en 4 estudios placebo controlados, independientemente de la causalidad (y con incidencia superior a placebo), fueron:

Gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea.

Respiratorios: faringitis, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior.

Musculo-esqueléticos: artralgia, dolor de espalda, mialgia.

Otros: dolor de pecho, mareos, fatiga, cefaleas.

• Experiencia post-marketing

En la experiencia postmarketing se han reportado: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y rash.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis con ezetimibe y/o atorvastatin no puede recomendarse un tratamiento específico. Se adoptarán medidas de soporte y tratamiento sintomático.

Atorvastatin: debido a su extensa unión a proteínas, no se sugiere utilizar hemodiálisis para facilitar su eliminación.

6975



Ezetimibe: se han reportado unos pocos casos de sobredosis, la mayoría no se asociaron a eventos adversos. Los eventos adversos reportados no han sido serios.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-2247/4962-6666.

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

PRESENTACIÓN

- EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS 10/10: Envase con 30 comprimidos

- EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS 10/20: Envase con 30 comprimidos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

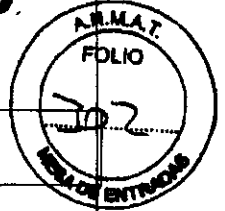
Cert N°

Director Técnico: Farm. Miguel A. Demalde

Laboratorios Puntanos S.E.

Av. Del Fundador S/N° .Prov. San Luis . Republica Argentina

6975



PROYECTO DE ROTULO

EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS

**Ezetimibe 10 mg
Atorvastatina 10 mg
COMPRIMIDOS**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FORMULA

Cada comprimido contiene:

EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS 10/10:

Ezetimibe	10,0 mg;
Atorvastatina Calcica trihidrato	10,85 mg
(equivalente a 10 mg de Atorvastatina);	
Celulosa microcristalina PH 101.....	45,1 mg;
Croscarmelosa sódica.....	8,0 mg
Poliivinilpirrolidona K30.....	2,5 mg
Laurilsulfato de sodio.....	4,0 mg
Lactosa monohidrato, 56.....	25 mg
Dioxido de Silicio Coloidal,	1 mg
Estearil fumarato sodico,	1,3mg
Almidon glicolato sódico.....	1 mg.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Lote N°:

Vencimiento:.....

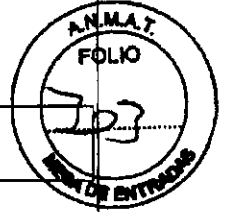
Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Cert N°

Director Técnico: Farm. Miguel A. Demalde
Laboratorios Puntanos S.E.
Av. Del Fundador S/N° .Prov. San Luis. Republica Argentina

6975



PROYECTO DE ROTULO

EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS

Ezetimibe 10 mg

Atorvastatina 20 mg

COMPRIMIDOS

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FORMULA

Cada comprimido contiene:

EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS 10/20:

Ezetimibe	10,0 mg
Atorvastatina Calcica trihidrato	21,7 mg
(equivalente a 20 mg de Atorvastatina);	
Celulosa microcristalina PH 101.....	45,1 mg
Croscarmelosa sódica	8,0 mg
Polivinilpirrolidona K30	2,5 mg
Laurilsulfato de sodio.....	4,0 mg
Lactosa monohidrato.....	55,4 mg
Dioxido de Silicio Coloidal	1 mg
Estearil fumarato sodico	1,3 mg
Almidon glicolato sodico	1 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Lote N°:

Vencimiento:.....

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Cert N°

Director Técnico: Farm. Miguel A. Demalde
Laboratorios Puntanos S.E.
Av. Del Fundador S/N° .Prov. San Luis. Republica Argentina



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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-009932-08-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **6975**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIOS PUNTANOS S.E., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS.

Nombre/s genérico/s: EZETIMIBE + ATORVASTATINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. DEL FUNDADOR S/N, CIUDAD DE SAN LUIS,
PROVINCIA DE SAN LUIS.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS.

Clasificación ATC: B04AB.



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

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

Indicación/es autorizada/s: INDICADO FRENTE A LA FALLA TERAPEUTICA DE LA MONOTERAPIA CON ATORVASTATINA O EZETIMIBE O PARA REDUCIR LA DOSIS DIARIA DE ATORVASTATIN, CON MANTENIMIENTO DE LA RESPUESTA TERAPEUTICA. TRATAMIENTO ADYUVANTE DE LA DIETA PARA REDUCIR DE LOS NIVELES ELEVADOS DE COLESTEROL TOTAL, LDL-C, APO B, TRIGLICERIDOS Y EL COLESTEROL DE LIPOPROTEINAS DE NO ALTA DENSIDAD; Y PARA EL INCREMENTO DE LA LIPOPROTEINA DE ALTA DENSIDAD (HDL-C) EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA (HETEROCIGOTA FAMILIAR Y NO FAMILIAR) Y EN LA DISLIPEMIA MIXTA (TIPO FREDRICKSON II a Y II b). INDICADO PARA LA REDUCCION DE LOS NIVELES ELEVADOS DE CT Y LDL-C EN PACIENTES CON H. FAMILIAR HOMOCIGOTA (HFHO) COMO ADYUVANTE DE OTROS TRATAMIENTOS HIPOCOLESTEROLEMIANTES (EJ: AFERESIS DE LDL) O EN CASO DE NO DISPONER DE ESTOS TRATAMIENTOS.

Concentración/es: 20.0 MG de ATORVASTATIN (COMO CALCICO TRIHIDRATO), 10.0 MG de EZETIMIBE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ATORVASTATIN (COMO CALCICO TRIHIDRATO) 20.0 MG, EZETIMIBE 10.0 MG.

Excipientes: CROSCARMELOSA SODICA 8.0 MG, ALMIDON GLICOLATO SODICO 1 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 55.4 MG, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 2.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH



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

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

101 45.1 MG, ESTEARILFUMARATO DE SODIO 1.3 MG, LAURILSULFATO SODICO 4.0 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO-PVC-ACLAR ANACTÍNICO.

Presentación: BLISTER CON 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: BLISTER CON 30 COMPRIMIDOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: EZETIMIBE + ATORVASTATINA PUNTANOS.

Clasificación ATC: B04AB.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO FRENTE A LA FALLA TERAPEUTICA DE LA MONOTERAPIA CON ATORVASTATINA O EZETIMIBE O PARA REDUCIR LA DOSIS DIARIA DE ATORVASTATIN, CON MANTENIMIENTO DE LA RESPUESTA TERAPEUTICA. TRATAMIENTO ADYUVANTE DE LA DIETA PARA REDUCIR DE LOS NIVELES ELEVADOS DE COLESTEROL TOTAL, LDL-C, APO B, TRIGLICERIDOS Y EL COLESTEROL DE LIPOPROTEINAS DE NO ALTA DENSIDAD; Y PARA EL INCREMENTO DE LA LIPOPROTEINA DE ALTA DENSIDAD (HDL-C) EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA



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

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

(HETEROCIGOTA FAMILIAR Y NO FAMILIAR) Y EN LA DISLIPEMIA MIXTA (TIPO FREDRICKSON II a Y II b). INDICADO PARA LA REDUCCION DE LOS NIVELES ELEVADOS DE CT Y LDL-C EN PACIENTES CON H. FAMILIAR HOMOCIGOTA (HFHO) COMO ADYUVANTE DE OTROS TRATAMIENTOS HIPOCOLESTEROLEMIANTES (EJ: AFERESIS DE LDL) O EN CASO DE NO DISPONER DE ESTOS TRATAMIENTOS.

Concentración/es: 10.0 MG de ATORVASTATIN (COMO CALCICO TRIHIDRATO), 10.0 MG de EZETIMIBE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ATORVASTATIN (COMO CALCICO TRIHIDRATO) 10.0 MG, EZETIMIBE 10.0 MG.

Excipientes: CROSCARMELOSA SODICA 8.0 MG, ALMIDON GLICOLATO SODICO 1 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 56.25 MG, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 2.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 45.1 MG, ESTEARILFUMARATO DE SODIO 1.3 MG, LAURILSULFATO SODICO 4.0 MG.

57
Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO-PVC-ACLAR ANACTÍNICO.

Presentación: BLISTER CON 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: BLISTER CON 30 COMPRIMIDOS.

Período de vida útil: 24 MESES.



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

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

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS PUNTANOS S.E. el Certificado N°
55872, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de
09 NOV 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir
de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6975


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