



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-11001-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Octubre de 2017

Referencia: 1-0047-2000-000132-15-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000132-15-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma FEDERACION ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACEUTICAS COOP. LTDA. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma FEDERACION ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACEUTICAS COOP. LTDA. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LIPOKEMIA PLUS y nombre/s genérico/s ATORVASTATINA - EZETIMIBA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma FEDERACION ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACEUTICAS COOP. LTDA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 31/08/2016 11:33:15, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 31/08/2016 11:33:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 31/08/2016 11:33:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 31/08/2016 11:33:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 31/08/2016 11:33:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 31/08/2016 11:33:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 31/08/2016 11:33:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 31/08/2016 11:33:15.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000132-15-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2017.10.25 10:42:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI
30715117564
Date: 2017.10.25 10:42:22 -03'00'

LIPOKEMIA PLUS

COMPRIMIDOS

EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 10 MG

EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 20 MG

EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE



anmat
FIORITO Carlos Alberto
CUIL 20055188999



anmat
Federación Argentina de Cooperativas
Farmacéuticas Coop. Ltda
CUIT 30537234845
Presidencia

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LIPOKEMIA PLUS COMPRIMIDOS EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 10 MG EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 20 MG EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto

1. ¿Qué es LIPOKEMIA PLUS y para qué se utiliza?

Este medicamento contiene 2 medicamentos para reducir el colesterol, Ezetimibe y Atorvastatina.

Es un medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol total, el colesterol LDL (colesterol malo) y sustancias grasas llamadas triglicéridos en la sangre. Además, este medicamento eleva los niveles de colesterol HDL (colesterol bueno). Este medicamento es para los pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol con dieta y ejercicio solamente.

Usted debe continuar con una dieta para bajar el colesterol mientras esté tomando este medicamento.

No se sabe si este medicamento es seguro y eficaz en niños.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar LIPOKEMIA PLUS?

No tome este medicamento si usted:

Tiene problemas de hígado o análisis de sangre repetidos que muestran posibles problemas en el hígado.

Es alérgico a Ezetimibe o Atorvastatina o a cualquiera de los ingredientes de la formulación.

Está embarazada o planea quedar embarazada.

Este medicamento puede perjudicar a su bebé antes de nacer. Si usted es una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras esté tomando este medicamento. Deje de tomar este medicamento y llame a su médico de inmediato si usted continúa tomando este medicamento durante el embarazo.

En período de lactancia o si planea amamantar, este medicamento puede pasar a la leche materna y puede dañar a su bebé. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si usted toma este medicamento. No dé el pecho mientras esté tomando este medicamento.

3. ¿Qué le debería decir a su médico antes de tomar LIPOKEMIA PLUS?

Antes de tomar este medicamento, dígame a su médico si usted:

- tiene un problema de tiroides
- tiene problemas renales
- tiene diabetes
- tiene debilidad o dolores musculares inexplicables
- consume más de 2 vasos de bebida alcohólica al día o tiene o ha tenido problemas de hígado
- tiene cualquier otra condición médica

Dígale a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con y sin receta (medicamentos, vitaminas, y suplementos herbarios). Si está tomando LIPOKEMIA PLUS con otros medicamentos o sustancias que puedan aumentar el riesgo de problemas musculares u otros efectos secundarios.

Especialmente diga a su médico si usted toma medicamentos para:

El sistema inmunitario, colesterol, infecciones, anticonceptivos, insuficiencia cardíaca, el VIH o SIDA, hepatitis C, gota.

También informe a su médico si usted bebe grandes cantidades de jugo de pomelo.

3. ¿Cómo tomar LIPOKEMIA PLUS?

Tome LIPOKEMIA PLUS exactamente como su médico le diga que lo tome.

Su médico le dirá la cantidad de LIPOKEMIA PLUS que debe tomar y cuándo tomarlo.

Su médico puede cambiar su dosis si es necesario.

No abra el envase de LIPOKEMIA PLUS hasta que esté listo para iniciar el tratamiento.

Tome LIPOKEMIA PLUS a la misma hora cada día, con o sin comida. Puede ser más fácil de recordar para tomar la dosis, si usted lo hace al mismo tiempo todos los días, por ejemplo, con el desayuno, la cena o antes de acostarse.

Los comprimidos deben tragarse enteros. No triture, disuelva ni mastique los comprimidos.

Siga tomando LIPOKEMIA PLUS a menos que su médico le indique que lo suspenda.

Si deja de tomar LIPOKEMIA PLUS, su colesterol puede aumentar de nuevo.

Si olvida una dosis, no tome una dosis extra. Simplemente vuelva a su horario habitual.

Si usted toma demasiado, llame a su médico o concurra a un centro de emergencias médicas.

Visite a su médico regularmente para comprobar su nivel de colesterol y para detectar efectos secundarios.

Su médico puede pedir la realización de pruebas de sangre para revisar su hígado antes de empezar a tomar LIPOKEMIA PLUS y durante el tratamiento.

4. ¿Qué efectos adversos puede producir LIPOKEMIA PLUS?

LIPOKEMIA PLUS puede causar efectos adversos graves, incluyendo:

Problemas musculares

LIPOKEMIA PLUS puede causar problemas musculares graves que pueden producir alteraciones renales, como insuficiencia renal. Usted tiene una mayor probabilidad

de problemas musculares si se encuentra tomando determinados medicamentos con LIPOKEMIA PLUS.

Dígale a su médico de inmediato si:

Mientras usted toma LIPOKEMIA PLUS tiene dolor muscular inexplicable, sensibilidad, o debilidad, especialmente si usted tiene fiebre o se siente más cansado de lo habitual, o tiene problemas musculares que no desaparecen aún después de que su médico le ha aconsejado que deje de tomar LIPOKEMIA PLUS. Su médico le puede hacer otras pruebas para diagnosticar la causa de sus problemas musculares.

Problemas de hígado

Su médico debe hacerle pruebas de sangre para revisar su hígado antes de empezar a tomar LIPOKEMIA PLUS y si usted tiene síntomas de problemas hepáticos mientras toma LIPOKEMIA PLUS.

Llame a su médico de inmediato si usted tiene los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

Se siente cansado o débil, o tiene pérdida de apetito, o dolor en la región abdominal superior u orina oscura o coloración amarillenta de la piel o en la parte blanca de sus ojos.

También llame a su médico de inmediato si tiene:

- reacciones alérgicas como hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar que puede requerir tratamiento inmediato
- náuseas y vómitos
- orina marrón o de color oscuro
- se siente más cansado que de costumbre
- dolor de estómago
- reacciones alérgicas en la piel

Los efectos secundarios más comunes de LIPOKEMIA PLUS incluyen:

- dolor muscular y en el cuerpo
- cambios en las pruebas de función hepática

Otros efectos secundarios que se han reportado en personas que toman LIPOKEMIA PLUS, (Ezetimibe o Atorvastatina) en estudios clínicos o de uso general incluyen: dolor en las articulaciones; diarrea; alteraciones en los tendones; pérdida de memoria; confusión y depresión.

Dígale a su médico si tiene cualquier efecto secundario que persiste.

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

5. ¿ Como conservar LIPOKEMIA PLUS?

Conservar en lugar seco, en su envase original, a una temperatura no mayor a 30°C.

¿Dónde puedo obtener más información?

- Su médico o farmacéutico le puede dar más información acerca de LIPOKEMIA PLUS.
- Recuerde, mantenga ésta y todas las otras medicinas fuera del alcance de los niños, no comparta nunca sus medicinas con otros, y use este medicamento sólo para la condición por la que fue recetada.

“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”

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas:(011) 4654-6648 // 4658-7777 // 0800-333-0160.
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 // 4801-7767

Presentaciones:

- LIPOKEMIA PLUS 10/10

Envases conteniendo blisters aluminio/aluminio con 30 y 60 comprimidos. Envases hospitalarios conteniendo blisters aluminio/aluminio con 500 y 1000 comprimidos.

- LIPOKEMIA PLUS 10/20

Envases conteniendo blisters aluminio/aluminio con 30 y 60 comprimidos. Envases hospitalarios conteniendo blisters aluminio/aluminio con 500 y 1000 comprimidos.

- LIPOKEMIA PLUS 10/20

Envases conteniendo blisters aluminio/aluminio con 30 y 60 comprimidos. Envases hospitalarios conteniendo blisters aluminio/aluminio con 500 y 1000 comprimidos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:**

FED. ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACÉUTICAS COOP. LTDA.

Av. Pte. Juan D. Perón 2742 - B1754AZV

San Justo - Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: Dr. Carlos Fiorito - Farmacéutico.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LIPOKEMIA PLUS

COMPRIMIDOS

EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 10 MG
EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 20 MG
EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG

PROYECTO DE PROSPECTO


anmat
FIORITO Carlos Alberto
CUIL 20055188999


anmat
Federación Argentina de Cooperativas
Farmacéuticas Coop. Ltda
CUIT 30537234845
Presidencia

PROYECTO DE PROSPECTO

LIPOKEMIA PLUS COMPRIMIDOS

EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 10 MG

EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 20 MG

EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULAS CUALICUANTITATIVAS

LIPOKEMIA PLUS - 10/10

Cada comprimido contiene:

Atorvastatina calcica	10,40 mg
Ezetimibe	10,00 mg
Celulosa microcristalina PH101	130,00 mg
Lactosa	124,60 mg
Croscarmelosa sódica	14,00 mg
Laurilsulfato de sodio	2,00 mg
Polivinilpirrolidona	6,00 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg

LIPOKEMIA PLUS - 10/20

Cada comprimido contiene:

Atorvastatina calcica	20,80 mg
Ezetimibe	10,00 mg
Celulosa microcristalina PH101	180,00 mg
Lactosa	155,20 mg
Croscarmelosa sódica	19,50 mg
Laurilsulfato de sodio	2,50 mg
Polivinilpirrolidona	8,00 mg
Estearato de magnesio	4,00 mg

LIPOKEMIA PLUS - 10/40

Cada comprimido contiene:

Atorvastatina calcica	41,60 mg
Ezetimibe	10,00 mg
Celulosa microcristalina PH101	231,00 mg
Lactosa	176,40 mg
Croscarmelosa sódica	23,00 mg
Laurilsulfato de sodio	3,00 mg
Polivinilpirrolidona	10,00 mg
Estearato de magnesio	5,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agentes modificadores de lípidos.

Código ATC Ezetimibe: C10AX09. Otros agentes modificadores de lípidos.

Código ATC Atorvastatina: C10AA05. Inhibidores de la HMG CoA reductasa.

INDICACIONES:

Hipercolesterolemia Primaria

Ezetimibe/Atorvastatina está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, colesterol-LDL, apolipoproteína B o triglicéridos, en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigótica o la hiperlipidemia combinada (mixta) (como los tipos IIa y IIb de Frederickson), cuando la respuesta obtenida con una dieta especial u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada.

FARMACOLOGÍA:

Ezetimibe

Ezetimibe pertenece a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Ezetimibe es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes hipocolesterolemiantes (por ejemplo, estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fibrótico y estanoles de origen vegetal). El blanco molecular de Ezetimibe es el transportador de esteroles, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroides.

Ezetimibe se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y estos diferentes mecanismos juntos proporcionan una reducción complementaria del colesterol.

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de Ezetimibe para inhibir la absorción de colesterol. Ezetimibe inhibió la absorción de [¹⁴C] colesterol sin efecto sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL. No ha sido todavía demostrado un efecto beneficioso de Ezetimibe sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Atorvastatina

Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol.

En el hígado, los triglicéridos y el colesterol se incorporan a la VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y se liberan a la sangre para su distribución en los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se originan a partir de las VLDL y se catabolizan principalmente a través del receptor con elevada afinidad para las LDL.

Atorvastatina reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y los niveles de lipoproteínas inhibiendo la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol en el hígado. Atorvastatina también aumenta el número de receptores hepáticos para LDL en la superficie de las células hepáticas, dando lugar a un incremento de la absorción y catabolismo de las LDL.

Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL. Atorvastatina produce un profundo y sostenido aumento en la actividad de los receptores para LDL, junto con una modificación beneficiosa en la calidad de las partículas LDL circulantes.

Atorvastatina reduce significativamente el colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que no ha respondido habitualmente al tratamiento médico hipolipemiente.

Las reducciones del colesterol total, colesterol-LDL y apolipoproteína B han demostrado reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular. Aún no se han completado los estudios de mortalidad y morbilidad con Atorvastatina.

FARMACOCINÉTICA:

Ezetimibe

Absorción: Tras su administración oral, Ezetimibe se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (Ezetimibe-glucurónido). La media de las concentraciones máximas plasmáticas (C_{max}) tiene lugar entre 1 y 2 horas en el caso de Ezetimibe-glucurónido y entre 4 y 12 horas en el caso de Ezetimibe. No pudo determinarse la biodisponibilidad absoluta de Ezetimibe, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos adecuados para inyección.

La administración concomitante de alimentos (comidas con/sin alto contenido en grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de Ezetimibe en su administración en forma de comprimidos de 10 mg. Ezetimibe puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: Ezetimibe y el complejo Ezetimibe-glucurónido se unen en un 99,7% y del 88 al 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Biotransformación: Ezetimibe se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónidos (una reacción de fase II), con excreción biliar posterior. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I).

Ezetimibe y el complejo Ezetimibe-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en plasma, representando aprox. del 10 al 20 % y del 80 al 90 % del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto Ezetimibe como el complejo Ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una importante recirculación enterohepática. La semivida de Ezetimibe y del complejo Ezetimibe-glucurónido es de aprox. 22 horas.

Eliminación: Tras la administración oral de Ezetimibe marcado con C¹⁴ (20 mg) a voluntarios, Ezetimibe total supuso aprox. el 93 % de la radiactividad total en plasma.

Aprox. el 78 % y el 11 % de la radiactividad administrada se recuperaron en heces y orina, respectivamente, a lo largo de los 10 días del periodo de recolección de muestras. A las 48 horas ya no había niveles de radiactividad detectables en plasma.

Poblaciones especiales:

- Pacientes pediátricos: La absorción y el metabolismo de Ezetimibe son similares en niños y adolescentes (10 a 18 años) y adultos. Con respecto a Ezetimibe total, no hay diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 10 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HFHo, HFHo sitosterolemia.

- Ancianos: Las concentraciones plasmáticas de Ezetimibe total son unas dos veces más altas en las personas de edad avanzada (65 años) que en las jóvenes (18 a 45 años). Tanto la reducción de LDL como el perfil de seguridad son comparables en los sujetos de edad avanzada y en los jóvenes tratados con Ezetimibe. Por tanto, no se precisan ajustes de dosis en ancianos.

- Insuficiencia hepática: Tras una dosis única de 10 mg de Ezetimibe, el valor medio del AUC de Ezetimibe total aumentó aprox. 1,7 veces en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child Pugh de 5 ó 6) en comparación con los sujetos sanos. En un estudio en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child Pugh de 7 a 9) con administración repetida durante 14 días (10 mg al día), el valor medio del AUC de Ezetimibe total aumentó aprox. 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a Ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child Pugh > 9), no se recomienda Ezetimibe en estos pacientes.

- Insuficiencia renal: Tras la administración de una dosis única de 10 mg de Ezetimibe en pacientes con enfermedad renal grave (n=8; CrCl medio < 30 ml/min/1,73 m²), el valor medio del AUC de Ezetimibe total aumentó aprox. 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n=9). No se consideró que este resultado fuera clínicamente importante. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con afectación renal.

En este estudio, otro paciente (sometido a trasplante renal y en tratamiento con múltiples medicamentos, entre ellos Ciclosporina) presentó un aumento de la exposición a Ezetimibe total de 12 veces.

- Sexo: Las concentraciones plasmáticas de Ezetimibe total son ligeramente más altas (aprox. 20 %) en las mujeres que en los hombres. Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los hombres y las mujeres tratados con Ezetimibe. Por tanto, no se necesita ajustes de dosis en función del sexo.

Atorvastatina

Absorción: Atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral. La concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza a las 1-2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de Atorvastatina. Tras su administración oral, los comprimidos de Atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95-99% en comparación con la biodisponibilidad de las soluciones de Atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta es, aprox., del 12%, y la disponibilidad sistémica del inhibidor activo de la HMG-CoA reductasa es de un 30%, aprox.. La disponibilidad sistémica baja se debe al aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo de primer paso hepático.

Distribución: El volumen medio de distribución de Atorvastatina es de 381 litros, aprox.. Atorvastatina se une a proteínas plasmáticas en 98%.

Metabolismo: Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P4503A4 a derivados orto- y para-hidroxilados y a varios productos de la beta-oxidación. A parte de utilizar otras rutas metabólicas, estos compuestos se metabolizan posteriormente por glucuronidación. In Vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la de Atorvastatina. Aprox. el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos.

Eliminación: Atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, el medicamento no parece sufrir una significativa recirculación enterohepática. La semivida de eliminación plasmática de Atorvastatina en humanos es de, aprox., 14 horas. La semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de, aprox. 20-30 horas, debido al efecto de los metabolitos activos.

Poblaciones especiales:

- Ancianos: la concentración de Atorvastatina y de sus metabolitos activos en plasma es mayor en ancianos sanos que en los adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos son comparables en ambos grupos.
- Niños: no se dispone de datos farmacocinéticos en niños.
- Sexo: las concentraciones de Atorvastatina y de sus metabolitos activos es diferente en mujeres (la concentración plasmática máxima es de, aprox., un 20% mayor y el AUC un 10 % inferior) que en hombres. Esta diferencia no es clínicamente relevante, y tampoco es significativa la diferencia en los efectos sobre los lípidos entre los hombres y las mujeres.
- Insuficiencia renal: las enfermedades renales no afectan ni a las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y de sus metabolitos activos ni a sus efectos sobre los lípidos.
- Insuficiencia hepática: la concentración plasmática de Atorvastatina y de sus metabolitos activos aumentan significativamente (aprox., 16 veces la Cmax y 11 veces el AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Child-Pugh B).

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE USO:

El paciente deberá seguir una dieta hipolipemiente adecuada, con la que debería continuar durante el tratamiento con Ezetimibe/Atorvastatina. Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los valores basales de colesterol-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial habitual es de 1 comprimido de 10 mg Ezetimibe/10 mg Atorvastatina a 1 comprimido de 10 mg Ezetimibe/40 mg una vez al día. El ajuste de la dosis debe hacerse a intervalos de 4 o más semanas.

Debe administrarse en una dosis única diaria y puede tomarse en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Deben consultarse las guías consensuadas actualmente para establecer los objetivos del tratamiento en pacientes individuales.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La dosis adecuada para la mayoría de los pacientes es de 1 comprimido (10/10 o 10/20 ó 10/40 mg de Ezetimibe/Atorvastatina) al día. La respuesta se hace evidente a las 2 semanas, y habitualmente se alcanza la respuesta máxima a las 4 semanas.

La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Al iniciar la titulación de la dosis, se pueden realizar controles de los niveles de lípidos a partir de las 2 semanas.

Pacientes con insuficiencia renal

Las enfermedades renales no afectan ni a la concentración plasmática de Ezetimibe/Atorvastatina ni a sus efectos sobre los lípidos sanguíneos, por lo que no es necesario un ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Ezetimibe/Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. El uso de Ezetimibe/Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Ancianos

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en los adultos.

CONTRAINDICACIONES:

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de los niveles de transaminasas plasmáticas que superen el triple del valor máximo de normalidad.
- Pacientes con miopatía.
- Embarazo y lactancia, y mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas

ADVERTENCIAS:

Enzimas hepáticas

En ensayos clínicos controlados en los que se administró Ezetimibe junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (el triple del valor máximo de normalidad).

Cuando se administre Ezetimibe/Atorvastatina, se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, a las 12 semanas tras el inicio del tratamiento o al aumentar la dosis, y posteriormente, periódicamente (por ejemplo, 6 meses). Si se observan signos o síntomas de posible daño hepático deben realizarse pruebas de función hepática. Debe monitorizarse a los pacientes que desarrollen aumento de los niveles de transaminasas, hasta que éstos se corrijan. En caso de que el aumento de los niveles de transaminasas supere el triple del valor máximo de normalidad, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Ezetimibe/Atorvastatina.

Si se presenta hepatotoxicidad severa y no se encuentra una explicación alternativa, no reiniciar el tratamiento.

Ezetimibe/Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Ictus previo

Un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria, que recientemente habían sufrido un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), demostró una mayor incidencia de ictus hemorrágico en pacientes tratados con 80 mg de Atorvastatina en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con antecedentes de ictus hemorrágico o infarto lacunar al inicio del ensayo. No se ha establecido la relación beneficio/riesgo de la dosis de 80 mg de Atorvastatina en pacientes con antecedentes de ictus hemorrágico o infarto lacunar. Antes de iniciar el tratamiento debe considerarse cuidadosamente el riesgo potencial de ictus hemorrágico.

Efectos sobre el músculo esquelético

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Atorvastatina puede afectar raramente a los músculos esqueléticos, y producir mialgia, miositis y miopatía, que pueden progresar a rabdomiólisis, patología potencialmente mortal caracterizada por valores elevados de CPK (superiores a 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria, que pueden producir insuficiencia renal.

En la experiencia post-comercialización con Ezetimibe, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis tomaban una Estatina concomitantemente con Ezetimibe.

Antes del inicio del tratamiento

Ezetimibe/Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a rabdomiólisis. Deben determinarse los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) antes de iniciar el tratamiento en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina, Ezetimibe o fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o consumo de cantidades importantes de alcohol.

En ancianos (>70 años), la necesidad de estas determinaciones debe valorarse dependiendo de la presencia de otros factores que predisponen al desarrollo de rabdomiólisis.

En estas situaciones, debe valorarse cuidadosamente el riesgo del tratamiento frente a los posibles beneficios, recomendándose la monitorización clínica. Si los niveles de CPK son significativamente elevados, superiores a 5 veces el valor máximo de normalidad, no debe iniciarse el tratamiento.

Determinación de la creatinfosfoquinasa (CPK)

La CPK no debe determinarse después de realizar ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de CPK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si el valor de CPK es significativamente elevado (5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación debe repetirse 5 ó 7 días después, para confirmar estos resultados.

Duración del tratamiento

Debe indicarse a los pacientes la importancia de notificar inmediatamente la aparición de mialgia, calambres o fatiga, especialmente si van acompañados de malestar y fiebre.

Si estos síntomas aparecen durante el tratamiento con Ezetimibe/Atorvastatina, deben determinarse los valores de CPK, y si son superiores a 5 veces el valor máximo de normalidad, debe interrumpirse el tratamiento.

Si los síntomas musculares son graves o causan molestias diarias, debe valorarse la interrupción del tratamiento, incluso si los niveles de CPK no son superiores a 5 veces el valor máximo de normalidad.

Si los síntomas desaparecen y los valores de CPK se normalizan, puede valorarse el tratamiento con Atorvastatina u otras estatinas, con la dosis menor y bajo estrecha vigilancia.

Debe interrumpirse el tratamiento con Ezetimibe/Atorvastatina, si se produce una elevación significativa de los valores de CPK (superiores a 10 veces el valor máximo de normalidad) o si aparece o se sospecha rhabdomiólisis.

El riesgo de rhabdomiólisis aumenta cuando Ezetimibe/Atorvastatina se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de Atorvastatina, como: Ciclosporina, Eritromicina, Claritromicina, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodona, Niacina, Gemfibrozil, otros fibratos e inhibidores de la proteasa del VIH. Cuando sea necesario el tratamiento concomitante de Ezetimibe/Atorvastatina con estos medicamentos, debe valorarse cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento. Durante el tratamiento concomitante con medicamentos que aumentan la concentración plasmática de Ezetimibe/Atorvastatina, se recomienda una dosis inicial de Ezetimibe/Atorvastatina menor. Durante el uso concomitante de Ezetimibe/Atorvastatina y Ciclosporina, Claritromicina o Itraconazol, se recomienda utilizar la menor dosis de Ezetimibe/Atorvastatina y realizar el seguimiento clínico de estos pacientes de forma adecuada.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Dicha patología presenta síntomas que pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general (cansancio, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado la enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con Ezetimibe/Atorvastatina.

En pacientes menores de 18 años no se han estudiado la eficacia y seguridad para periodos de tratamiento con una duración superior a 52 semanas, y se desconocen los efectos sobre los resultados cardiovasculares a largo plazo.

No se han investigado los efectos de Ezetimibe/Atorvastatina en niños menores de 10 años ni en niñas pre-menárquicas.

Se desconocen los efectos a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo, el crecimiento y la maduración en la pubertad.

Suspender Atorvastatina en condiciones clínicas graves con riesgo aumentado de insuficiencia renal o rhabdomiolisis.

Se ha reportado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden empeorar perfil glucémico en pacientes diabéticos y se deberían intensificar los controles metabólicos.

Balancear el incremento del riesgo de diabetes al indicar en pacientes con bajo riesgo cardiovascular.

INTERACCIONES

Ciclosporina

Se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento con Ezetimibe/Atorvastatina en pacientes que reciben Ciclosporina cuyas concentraciones deberán ser vigiladas.

Anticoagulantes

Si se añade Ezetimibe/Atorvastatina a Warfarina u otro anticoagulante cumarínico o Fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe ser vigilado apropiadamente.

Interacciones de Atorvastatina con otros medicamentos:

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa aumenta con el uso concomitante de Ciclosporina, fibratos, antibióticos macrólidos, incluyendo Eritromicina, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa del HIV o Niacina, y en raras ocasiones se han producido rhabdomiolisis e insuficiencia renal secundaria a mioglobinuria. Por tanto, debe valorarse cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos que implican la administración concomitante. Cuando sea necesaria la administración conjunta de estos medicamentos y Atorvastatina, debe valorarse cuidadosamente el beneficio y el riesgo.

Durante el tratamiento concomitante con medicamentos que aumentan las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina, se recomienda una dosis inicial de Atorvastatina menor. Durante la administración conjunta de Atorvastatina y Ciclosporina, Claritromicina o Itraconazol, se recomienda utilizar la dosis más baja de Atorvastatina y realizar el seguimiento clínico de estos pacientes de forma adecuada.

Inhibidores del citocromo P4503A4

Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P4503A4. Pueden producirse interacciones cuando se administran concomitantemente Atorvastatina y un inhibidor del citocromo P4503A4 (por ejemplo, Ciclosporina, antibióticos macrólidos, incluyendo Eritromicina y Claritromicina, Nefazodona, antifúngicos azólicos, incluyendo Itraconazol e inhibidores de la proteasa del HIV). Por tanto, debe tenerse precaución especial cuando se administran conjuntamente Atorvastatina y estos medicamentos, ya que se puede producir un aumento de la concentración plasmática de Atorvastatina.

Inhibidores de las proteínas transportadoras

Atorvastatina y sus metabolitos son sustratos de los transportadores OATP1B1. El uso concomitante de 10 mg de Atorvastatina y 5,2 mg/kg/día de Ciclosporina produjo un aumento de 8,7 veces la exposición a Atorvastatina. En los casos en los que sea

necesaria la administración conjunta de Atorvastatina y Ciclosporina, la dosis de Atorvastatina no debe ser superior a 10 mg.

Eritromicina, Claritromicina

Eritromicina y Claritromicina son conocidos inhibidores del citocromo P4503A4. La administración conjunta de 80 mg de Atorvastatina una vez al día y Eritromicina (500 mg cuatro veces al día) aumentó en un 33% la exposición de la actividad total de Atorvastatina. La administración conjunta de 10 mg de Atorvastatina al día y Claritromicina (500 mg dos veces al día) aumentó 4,4 veces la exposición a Atorvastatina. En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta de Atorvastatina y Claritromicina, se recomiendan las menores dosis de mantenimiento de Atorvastatina. A dosis superiores a 40 mg se recomienda un adecuado seguimiento clínico de los pacientes.

Itraconazol

La administración concomitante de 20 a 40 mg de Atorvastatina y 200 mg de Itraconazol al día aumentó en 1,5-2,3 veces la exposición a Atorvastatina. En los casos en los que sea necesario administrar conjuntamente Itraconazol y Atorvastatina, se recomiendan dosis inferiores de mantenimiento de Atorvastatina. A dosis superiores a 40 mg se recomienda la monitorización clínica adecuada de los pacientes.

Inhibidores de la proteasa

El uso concomitante de Atorvastatina e inhibidores de la proteasa, conocidos inhibidores del citocromo P4503A4, produjo un aumento en la concentración plasmática de Atorvastatina.

Clorhidrato de Diltiazem

La administración concomitante de 40 mg de Atorvastatina y 240 mg de Diltiazem aumentó en un 51% la exposición a Atorvastatina. Tras el inicio del tratamiento con Diltiazem y tras ajustes de las dosis, se recomienda un seguimiento clínico adecuado de los pacientes.

Zumo de pomelo

El zumo de pomelo contiene uno o más inhibidores del citocromo CYP3 A4 y puede producir un aumento de la concentración plasmática de otros medicamentos metabolizados por CYP3 A4. La ingesta de un vaso de zumo de pomelo (240 ml) incrementó el AUC de Atorvastatina en un 37% y redujo el AUC de su metabolito activo ortohidroxilado en un 20,4%. Sin embargo, cantidades elevadas de zumo de pomelo (más de 1,2 litros al día, durante 5 días) aumentaron 2,5 veces el AUC de Atorvastatina y 1,3 veces el AUC de las sustancias activas (Atorvastatina y sus metabolitos). Por tanto, durante el tratamiento con Atorvastatina no se recomienda beber grandes cantidades de zumo de pomelo.

Inductores del citocromo P4503A4

La administración concomitante de Atorvastatina e inductores del citocromo P4503A4 (por ejemplo, Efavirenz, Rifampicina, Fenitoína o hierba de San Juan) puede disminuir la concentración plasmática de Atorvastatina. Debido al doble mecanismo de interacción de Rifampicina (inducción del citocromo P4503A4 y bloqueo de la proteína transportadora OATP1B1 en los hepatocitos), se recomienda la administración simultánea de Atorvastatina y Rifampicina, ya que la administración de Atorvastatina posterior a la de Rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de la concentración plasmática de Atorvastatina.

Verapamilo y Amiodarona

No se han realizado estudios de interacción con Atorvastatina, Verapamilo y Amiodarona. Verapamilo y Amiodarona inhiben la actividad de CYP3 A4, y la administración concomitante de Atorvastatina puede aumentar la exposición a Atorvastatina.

Gemfibrozil/fibratos

La administración de fibratos en monoterapia está asociada con miopatía. El riesgo de miopatía inducida por Atorvastatina puede aumentar con la administración conjunta de fibratos. La administración concomitante de 600 mg de Gemfibrozil 2 veces al día incrementó en un 24% la exposición a Atorvastatina.

Digoxina

La administración de dosis múltiples de Digoxina y 10 mg de Atorvastatina, no afectó a la concentración plasmática de Digoxina en el estado de equilibrio. Sin embargo, la concentración de Digoxina aumentó un 20%, aprox., durante la administración concomitante diaria de Digoxina y 80 mg de Atorvastatina. Esta interacción puede explicarse por la inhibición de la glicoproteína-P (proteína transportadora de membrana). Los pacientes tratados con Digoxina deben ser cuidadosamente monitorizados.

Anticonceptivos orales

El uso concomitante de Atorvastatina y anticonceptivos orales incrementó la concentración plasmática de Noretisterona y Etinilestradiol. Debe tenerse en cuenta cuando se seleccionen las dosis del anticonceptivo oral.

Colestipol

Cuando se administró Colestipol junto con Atorvastatina disminuyeron las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y de sus metabolitos activos (aprox., el 25%). Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente Atorvastatina y Colestipol, que cuando se administraron individualmente.

Antiácidos

La administración concomitante de Atorvastatina y formulaciones orales líquidas de antiácidos que contienen hidróxidos de magnesio y aluminio, disminuyó la concentración plasmática de Atorvastatina y de sus metabolitos activos en un 33%, aprox.; sin embargo no se alteró la reducción del colesterol-LDL.

Warfarina

La administración conjunta de Atorvastatina y Warfarina produjo una pequeña reducción del tiempo de protrombina durante los primeros días de tratamiento, que volvió a la normalidad a los 15 días de tratamiento. No obstante, los pacientes que estén en tratamiento con Warfarina deben ser monitorizados estrechamente cuando se añada Atorvastatina a su tratamiento.

Fenazona

La administración conjunta de dosis múltiples de Atorvastatina y Fenazona evidenció poco o ningún efecto en el aclaramiento de Fenazona.

Cimetidina

En el único estudio disponible de interacción entre Cimetidina y Atorvastatina no se observó ninguna interacción.

Amlodipina

Un estudio de interacción en voluntarios sanos demostró que la administración concomitante de 80 mg de Atorvastatina y 10 mg de Amlodipina aumentó en un 18% la exposición a Atorvastatina.

Otras interacciones

No se observaron interacciones clínicamente significativas en estudios clínicos cuando se administraron conjuntamente Atorvastatina y medicamentos antihipertensivos o hipoglucemiantes.

Interacciones de Ezetimibe con otros medicamentos:

En los estudios preclínicos se ha demostrado que Ezetimibe no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del sistema del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre Ezetimibe y fármacos metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 del citocromo P450 o por la N-acetiltransferasa.

En estudios de interacción clínica, Ezetimibe no tuvo efecto sobre la farmacocinética de Dapsona, Dextrometorfano, Digoxina, anticonceptivos orales (Etinilestradiol y Levonorgestrel), Glipizida, Tolbutamida o Midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de Ezetimibe cuando se administraron concomitantemente.

Antiácidos

La administración simultánea de antiácidos redujo la tasa de absorción de Ezetimibe, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante.

Colestiramina

La administración simultánea de Colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (ABC) de Ezetimibe total (Ezetimibe + Ezetimibe glucurónido) aprox. un 55 %. Es posible que el incremento en la reducción de C-LDL que se produciría al añadir Ezetimibe a Colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción.

Fibratos

En pacientes que están recibiendo Ezetimibe y Fenofibrato, los médicos deben conocer el posible riesgo de colestitis y enfermedad de la vesícula biliar. Si se sospecha colestitis en un paciente que está recibiendo Ezetimibe y Fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse. La administración concomitante con Fenofibrato o Gemfibrozil aumenta la concentración total de Ezetimibe (aprox. 1,5 y 1,7 veces respectivamente).

No se ha estudiado la coadministración de Ezetimibe con otros fibratos.

Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colestitis. En estudios en animales, algunas veces Ezetimibe aumentó el colesterol

en la vesícula biliar pero no en todas las especies. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de Ezetimibe.
No se recomienda la asociación con Gemfibrozil.

Ciclosporina

En un estudio, la administración de una dosis única de 10 mg de Ezetimibe a 8 pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min y en tratamiento estable con Ciclosporina, produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) del área bajo la curva (ABC) media para Ezetimibe total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n=17) que estaba recibiendo únicamente Ezetimibe. En un estudio diferente, se encontró en un paciente con trasplante renal e insuficiencia renal grave que recibía Ciclosporina y otros medicamentos, una exposición a Ezetimibe total 12 veces superior a la encontrada en sujetos controles que estaban recibiendo únicamente Ezetimibe. En un estudio cruzado de 2 periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de Ezetimibe durante 8 días y una dosis única de 100 mg de Ciclosporina el día 7, resultó en un aumento medio del 15 % en el ABC de Ciclosporina (intervalo del 10 % de descenso al 51 % de aumento), en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de Ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de Ezetimibe y Ciclosporina sobre la exposición a Ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con Ezetimibe en pacientes que reciben Ciclosporina. Las concentraciones de Ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo Ezetimibe y Ciclosporina.

Anticoagulantes

La administración concomitante de Ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de Warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en 12 varones adultos sanos. Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaron Ezetimibe con Warfarina o Fluindiona. Si se añade Ezetimibe a Warfarina, u otro anticoagulante cumarínico o a Fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente.

Secuestradores de ácidos biliares (Colestiramina, Colestipol)

Reducen el AUC de Ezetimibe y, aunque no está estudiada la interacción, se recomienda administrar 2 horas antes o 4 horas después.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Ezetimibe/Atorvastatina está contraindicada en el embarazo y durante la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Ezetimibe durante el embarazo. Los estudios en animales sobre el uso de Ezetimibe en monoterapia no han demostrado efectos lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Atorvastatina durante el embarazo. Los estudios en animales indican que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa

pueden influir en el desarrollo embrional y fetal. En ratas, tras la administración de Atorvastatina a las madres a dosis superiores a 20 mg/kg/día (exposición sistémica clínica), se observó un retraso en el desarrollo de las camadas y una reducción de la supervivencia post-natal.

Los estudios en la rata han demostrado que Ezetimibe se excreta en la leche. Se desconoce si Ezetimibe se elimina en la leche humana.

En ratas, la concentración de Atorvastatina y de sus metabolitos activos es similar en plasma y en leche. Se desconoce si Atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana.

Pacientes pediátricos (entre 10 y 17 años de edad)

La eficacia y seguridad de Ezetimibe, administrado junto con una Estatina en pacientes entre 10 y 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota han sido evaluadas en un ensayo clínico en adolescentes varones (escala de Tanner II o superior) y mujeres con al menos un año transcurrido desde su primera menstruación.

En este estudio controlado y limitado, generalmente no hubo ningún efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en los varones y mujeres adolescentes y ningún efecto en la duración del ciclo menstrual en las mujeres. Sin embargo, no ha sido estudiado el efecto de Ezetimibe sobre el crecimiento y la maduración sexual en periodos de tratamiento superiores a 33 semanas.

No ha sido estudiada la eficacia y seguridad de la administración de Ezetimibe junto con dosis de Estatinas superiores a 40 mg al día en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años de edad.

No ha sido estudiado el uso de Ezetimibe en pacientes menores de 10 años de edad o en niñas antes de la menarca.

No ha sido estudiada la eficacia a largo plazo de la terapia con Ezetimibe en pacientes por debajo de 17 años de edad para reducir la morbilidad y mortalidad en la edad adulta.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MÁQUINAS:

Se han notificado casos de mareo asociados al empleo de Ezetimibe, aunque Atorvastatina no tiene ninguna influencia, o ésta es inapreciable, sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Por lo tanto se recomienda tener precaución al momento de conducir vehículos o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

Ezetimibe:

En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de Ezetimibe al día a 2.396 pacientes. Las reacciones adversas fueron habitualmente leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre Ezetimibe y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre Ezetimibe y placebo.

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en pacientes tratados con Ezetimibe (N=2.396) con una incidencia superior a placebo (N=1.159). Tabla I

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Exploraciones complementarias	aumento de la ALT y/o AST; aumento de la CPK; aumento de la gamma-glutamilttransferasa; análisis de función hepática anormal	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal; diarrea;	Frecuente
	flatulencia dispepsia; reflujo gastroesofágico; náusea	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia; espasmos musculares; dolor en el cuello	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	disminución del apetito	Poco frecuente
Trastornos vasculares	rubor; hipertensión	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga	Frecuente
	dolor de pecho, dolor	Poco frecuente

Las frecuencias son definidas como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$)

Valores de laboratorio

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST 3 X LSN, consecutivas) fue similar con Ezetimibe (0,5 %) y con placebo (0,3 %). Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo.

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK > 10 x LSN en 4 de 1674 (0,2 %) pacientes a los que se les administró Ezetimibe solo frente a 1 de 786 (0,1 %) pacientes a los que se les administró placebo. No hubo exceso de miopatía o rabiomiólisis asociado a Ezetimibe en comparación con el grupo control (placebo).

Experiencia post-comercialización

Ezetimibe:

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales en la experiencia tras la comercialización de Ezetimibe. Dado que estas reacciones adversas han sido identificadas a través de notificación espontánea, sus frecuencias son desconocidas y no pueden ser estimadas.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia
- Trastornos del sistema nervioso: mareo, parestesia
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea
- Trastornos gastrointestinales: pancreatitis, estreñimiento
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema multiforme
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia, miopatía/rabiomiólisis.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria, anafilaxia y angioedema
- Trastornos hepato biliares: hepatitis, colelitis y colecistitis
- Trastornos psiquiátricos: depresión

Atorvastatina:

Los efectos adversos que pueden esperarse más frecuentemente son síntomas gastrointestinales, incluyendo, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal, que habitualmente desaparecen al continuar el tratamiento. Menos de un 2% de los pacientes abandonaron los ensayos clínicos debido a efectos adversos relacionados con Atorvastatina.

La siguiente tabla de acontecimientos adversos se basa en los resultados obtenidos a partir de los ensayos clínicos y de los informes post-comercialización. Tabla II

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza, mareo, parestesia, hipoestesia	Frecuentes
	neuropatía periférica	Poco frecuentes
	alteraciones del gusto	Muy raras
	alteraciones visuales	Muy raras
Trastornos oculares	alteraciones visuales	Muy raras
Trastornos del oído y del laberinto	tinnitus	Poco frecuentes
	pérdida de audición	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea	Frecuentes
	anorexia, vómitos	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción, picor	Frecuentes
	urticaria	Poco frecuentes
	angioedema, erupción bullosa (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson y necrosis epidérmica tóxica)	Muy raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia, artralgia	Frecuentes
	miopatía, espasmos musculares	Poco frecuentes
	miositis, rabdomiólisis	Raras
	rotura de tendones	Muy raras
Trastornos endocrinos	alopecia, hiper o hipoglucemia, pancreatitis	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia, dolor de pecho, dolor de espalda, edema periférico, fatiga	Frecuentes
	malestar, aumento de peso	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad	Frecuentes
	anafilaxia	Muy raras
Trastornos hepatobiliares	hepatitis, ictericia colestásica	Raras
	insuficiencia hepática	Muy raras
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	impotencia	Poco frecuentes
	ginecomastia	Muy raras
Trastornos psiquiátricos	insomnio	Frecuentes
	amnesia	Poco frecuentes

La frecuencia estimada de los acontecimientos es la siguiente:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Valores de laboratorio

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de transaminasas plasmáticas en pacientes en tratamiento con Atorvastatina. Estas alteraciones fueron normalmente leves y transitorias, y no requirieron la interrupción del tratamiento.

En un 0,8% de los pacientes en tratamiento con Atorvastatina, se produjeron aumentos clínicamente significativos de las transaminasas plasmáticas (el triple del valor máximo de normalidad). Estas elevaciones fueron dependientes de la dosis y desaparecieron en todos los pacientes.

En ensayos clínicos, un 2,5% de los pacientes tratados con Atorvastatina presentaron niveles plasmáticos aumentados de creatinfosfoquinasa (CPK) (el triple del valor máximo de normalidad), que es similar a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En un 0,4% de los pacientes en tratamiento con Atorvastatina se observaron valores 10 veces superiores al valor máximo de normalidad.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con algunas estatinas:

- Alteraciones del sueño, como insomnio y pesadillas
- Pérdida de memoria
- Disfunción sexual
- Depresión
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos a largo plazo

Tratamiento combinado:

En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg/día de Ezetimibe en combinación con una Estatina a 11.308 pacientes. Las reacciones adversas fueron habitualmente leves y pasajeras.

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en pacientes tratados con Ezetimibe coadministrado con una Estatina (N=11.308) con una incidencia superior a los tratados con una Estatina sola (N=9361): Tabla III

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Exploraciones complementarias	aumento de la ALT y/o AST	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza	Frecuente
	parestesias	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	sequedad de boca; gastritis	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito; rash; urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia	Frecuente
	dolor de espalda; debilidad muscular; dolor en la extremidades	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia; edema periférico	Poco frecuente

Las frecuencias son definidas como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$)

Valores de laboratorio

En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia de aumento de las transaminasas en los pacientes tratados con Ezetimibe junto con una Estatina fue del 1,3% y del 0,4% en los pacientes tratados con una Estatina sola.

Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo.

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK $>10 \times$ LSN en 1 de 917 (0,1 %) pacientes a los que se les administró Ezetimibe y una Estatina frente a 4 de 929 (0,4 %) pacientes a los que se les administró una Estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a Ezetimibe en comparación con el grupo control (Estatina sola).

Pacientes pediátricos (entre 10 y 17 años de edad)

En un estudio realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n=248), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST ($\geq 3X$ LSN, consecutivas) del 3% (4 pacientes) en el grupo que tomaba Ezetimibe/Estatina en comparación con el 2% (2 pacientes) en el grupo de monoterapia con Estatina; estas cifras fueron respectivamente un 2% (2 pacientes) y 0% por elevación de la CPK ($\geq 10X$ LSN). No se notificaron caso de miopatía.

Este estudio no era adecuado para la comparación de reacciones adversas raras.

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:

No hay tratamiento específico. En caso de sobredosis se deben aplicar medidas de sostén.

Ezetimibe

En estudios clínicos, la administración de Ezetimibe a 15 sujetos sanos a dosis de 50 mg/día durante 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue generalmente bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad tras dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de Ezetimibe en la rata y el ratón y dosis de 3.000 mg/kg en el perro.

Se han comunicado unos pocos casos de sobredosis con Ezetimibe; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas comunicadas no han sido graves. En caso de sobredosis, deberán instituirse medidas sintomáticas y de apoyo.

Atorvastatina

No se dispone de un tratamiento específico para la sobredosis por Atorvastatina. En caso de sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instituir medidas de soporte, según sea necesario.

Debe monitorizarse la función hepática y los valores plasmáticos de CPK. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa el aclaramiento de Atorvastatina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas:(011) 4654-6648 // 4658-7777 // 0800-333-0160.
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 // 4801-7767

PRESENTACIONES

- LIPOKEMIA PLUS 10/10

Envases conteniendo blisters aluminio/aluminio con 30 y 60 comprimidos. Envases hospitalarios conteniendo blisters aluminio/aluminio con 500 y 1000 comprimidos.

- LIPOKEMIA PLUS 10/20

Envases conteniendo blisters aluminio/aluminio con 30 y 60 comprimidos. Envases hospitalarios conteniendo blisters aluminio/aluminio con 500 y 1000 comprimidos.

- LIPOKEMIA PLUS 10/20

Envases conteniendo blisters aluminio/aluminio con 30 y 60 comprimidos. Envases hospitalarios conteniendo blisters aluminio/aluminio con 500 y 1000 comprimidos.

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco, en su envase original, a una temperatura no mayor a 30°C.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:**

FED. ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACÉUTICAS COOP. LTDA.

Av. Pte. Juan D. Perón 2742 - B1754AZV

San Justo - Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: Dr. Carlos Fiorito - Farmacéutico.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LIPOKEMIA PLUS 10/10

COMPRIMIDOS

EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 10 MG

**PROYECTOS DE ROTULO ENVASE PRIMARIO
(BLISTERS)**


anmat
FIORITO Carlos Alberto
CUIL 20055188999


anmat
Federación Argentina de Cooperativas
Farmacéuticas Coop. Ltda
CUIT 30537234845
Presidencia

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO (BLISTER)

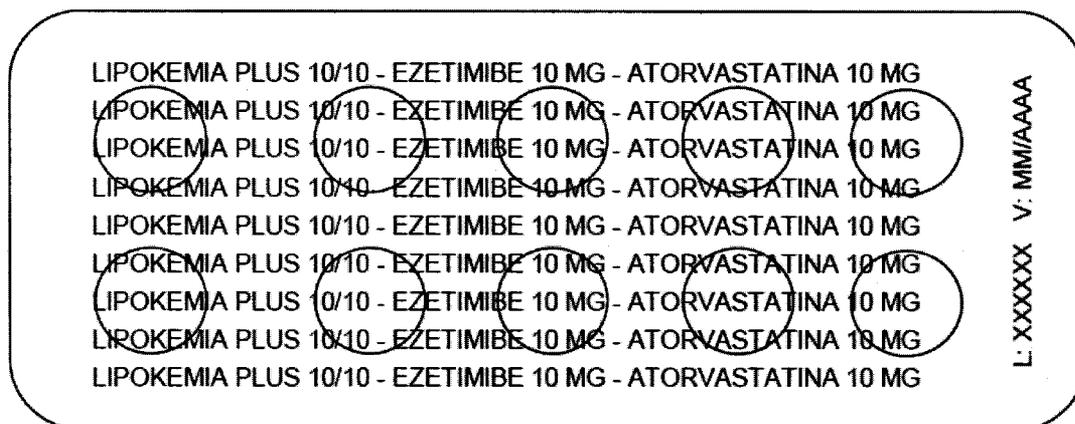
**LIPOKEMIA PLUS 10/10
EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 10 MG**

COMPRIMIDOS

Texto en blister:

**LIPOKEMIA PLUS 10/10
EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 10 MG**

Formato aproximado blister:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LIPOKEMIA PLUS 10/20

COMPRIMIDOS

EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 20 MG

**PROYECTOS DE ROTULO ENVASE PRIMARIO
(BLISTERS)**


anmat
FIORITO Carlos Alberto
CUIL 20055188999


anmat
Federación Argentina de Cooperativas
Farmacéuticas Coop. Ltda
CUIT 30537234845
Presidencia

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO (BLISTER)

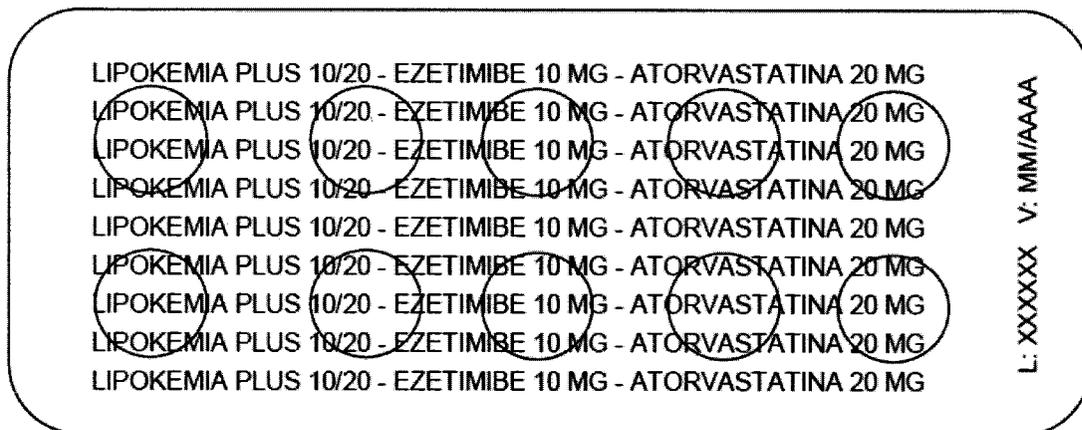
**LIPOKEMIA PLUS 10/20
EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 20 MG**

COMPRIMIDOS

Texto en blister:

**LIPOKEMIA PLUS 10/20
EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 20 MG**

Formato aproximado blister:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LIPOKEMIA PLUS 10/40

COMPRIMIDOS

EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG

**PROYECTOS DE ROTULO ENVASE PRIMARIO
(BLISTERS)**


anmat
FIORITO Carlos Alberto
CUIL 20055188999


anmat
Federación Argentina de Cooperativas
Farmacéuticas Coop. Ltda
CUIT 30537234845
Presidencia

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO (BLISTER)

**LIPOKEMIA PLUS 10/40
EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG**

COMPRIMIDOS

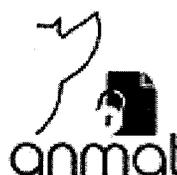
Texto en blister:

**LIPOKEMIA PLUS 10/40
EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG**

Formato aproximado blister:

LIPOKEMIA PLUS 10/40 - EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG
LIPOKEMIA PLUS 10/40 - EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG
LIPOKEMIA PLUS 10/40 - EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG
LIPOKEMIA PLUS 10/40 - EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG
LIPOKEMIA PLUS 10/40 - EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG
LIPOKEMIA PLUS 10/40 - EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG
LIPOKEMIA PLUS 10/40 - EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG
LIPOKEMIA PLUS 10/40 - EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG
LIPOKEMIA PLUS 10/40 - EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG

L: XXXXXX V: MM/AAAA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LIPOKEMIA PLUS 10/10

COMPRIMIDOS

EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 10 MG

**PROYECTOS DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO
(ESTUCHES)**


anmat
FIORITO Carlos Alberto
CUIL 20055188999


anmat
Federación Argentina de Cooperativas
Farmacéuticas Coop. Ltda
CUIT 30537234845
Presidencia

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

LIPOKEMIA PLUS 10/10 COMPRIMIDOS EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 10 MG

Industria Argentina

Venta bajo receta

LIPOKEMIA PLUS - COMPRIMIDOS 10/10

Cada comprimido contiene:

Atorvastatina calcica	10,40 mg
Ezetimibe	10,00 mg
Celulosa microcristalina PH101	130,00 mg
Lactosa	124,60 mg
Croscarmelosa sódica	14,00 mg
Laurilsulfato de sodio	2,00 mg
PVP K30	6,00 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg

Presentaciones:

Envase conteniendo blisters aluminio/aluminio con 30 comprimidos. (*)

Condiciones de Conservación y Almacenamiento:

Conservar en lugar seco, en su envase original, a una temperatura no mayor a 30°C.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

FED. ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACÉUTICAS COOP. LTDA.

Av. Pte. Juan D. Perón 2742 - B1754AZV.

San Justo - Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: Dr. Carlos Fiorito - Farmacéutico.

(*) Rotulo valido para las presentaciones conteniendo blisters aluminio/aluminio con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LIPOKEMIA PLUS 10/20

COMPRIMIDOS

EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 20 MG

**PROYECTOS DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO
(ESTUCHES)**


anmat
FIORITO Carlos Alberto
CUIL 20055188999


anmat
Federación Argentina de Cooperativas
Farmacéuticas Coop. Ltda
CUIT 30537234845
Presidencia

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

LIPOKEMIA PLUS 10/20 COMPRIMIDOS EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 20 MG

Industria Argentina

Venta bajo receta

LIPOKEMIA PLUS - COMPRIMIDOS 10/20

Cada comprimido contiene:

Atorvastatina calcica	20,80 mg
Ezetimibe	10,00 mg
Celulosa microcristalina PH101	180,00 mg
Lactosa	155,20 mg
Croscarmelosa sódica	19,50 mg
Laurilsulfato de sodio	2,50 mg
PVP K30	8,00 mg
Estearato de magnesio	4,00 mg

Presentaciones:

Envase conteniendo blisters aluminio/aluminio con 30 comprimidos. (*)

Condiciones de Conservación y Almacenamiento:

Conservar en lugar seco, en su envase original, a una temperatura no mayor a 30°C.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

FED. ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACÉUTICAS COOP. LTDA.

Av. Pte. Juan D. Perón 2742 - B1754AZV

San Justo - Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: Dr. Carlos Fiorito - Farmacéutico.

(*) Rotulo valido para las presentaciones conteniendo blisters aluminio/aluminio con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LIPOKEMIA PLUS 10/40

COMPRIMIDOS

EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG

**PROYECTOS DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO
(ESTUCHES)**


anmat
FIORITO Carlos Alberto
CUIL 20055188999


anmat
Federación Argentina de Cooperativas
Farmacéuticas Coop. Ltda
CUIT 30537234845
Presidencia

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

LIPOKEMIA PLUS 10/40 COMPRIMIDOS EZETIMIBE 10 MG - ATORVASTATINA 40 MG

Industria Argentina	Venta bajo receta
LIPOKEMIA PLUS - COMPRIMIDOS 10/40	
Cada comprimido contiene:	
Atorvastatina calcica	41,60 mg
Ezetimibe	10,00 mg
Celulosa microcristalina PH101	231,00 mg
Lactosa	176,40 mg
Croscarmelosa sódica	23,00 mg
Laurilsulfato de sodio	3,00 mg
PVP K30	10,00 mg
Estearato de magnesio	5,00 mg

Presentaciones:

Envase conteniendo blisters aluminio/aluminio con 30 comprimidos. (*)

Condiciones de Conservación y Almacenamiento:

Conservar en lugar seco, en su envase original, a una temperatura no mayor a 30°C.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

FED. ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACÉUTICAS COOP. LTDA.

Av. Pte. Juan D. Perón 2742 - B1754AZV

San Justo - Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: Dr. Carlos Fiorito - Farmacéutico.

(*) Rotulo valido para las presentaciones conteniendo blisters aluminio/aluminio con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



27 de octubre de 2017

DISPOSICIÓN N° 11001

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58509

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000132-15-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
ATORVASTATINA 10 mg COMO ATORVASTATINA CALCICA 10,4 mg - EZETIMIBA 10 mg - COMPRIMIDO	648742
ATORVASTATINA 20 mg COMO ATORVASTATINA CALCICA 20,8 mg - EZETIMIBA 10 mg - COMPRIMIDO	648755
ATORVASTATINA 40 mg COMO ATORVASTATINA CALCICA 41,6 mg - EZETIMIBA 10 mg - COMPRIMIDO	648768

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

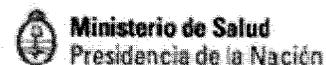
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Buenos Aires, 25 DE OCTUBRE DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 11001

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58509

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: FEDERACION ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACEUTICAS COOP. LTDA.

N° de Legajo de la empresa: 6216

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LIPOKEMIA PLUS

Nombre Genérico (IFA/s): ATORVASTATINA - EZETIMIBA

Concentración: 20 mg - 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ATORVASTATINA 20 mg COMO ATORVASTATINA CALCICA 20,8 mg - EZETIMIBA 10 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 180 mg NÚCLEO 1
POLIVINILPIRROLIDONA 8 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg NÚCLEO 1
LACTOSA 155,2 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 19,5 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 2,5 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO BLISTERS ALUMINIO/ALUMINIO CON 30 Y 60 COMPRIMIDOS.

ENVASES HOSPITALARIOS CONTENIENDO BLISTERS DE ALUMINIO/ALUMINIO CON 500 Y 1000 COMPRIMIDOS.

Presentaciones: 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO, EN SU ENVASE ORIGINAL, A UNA TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

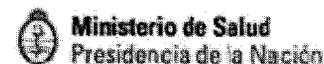
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C10BA05

Acción terapéutica: AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Hipercolesterolemia Primaria Ezetimibe/Atorvastatina está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, colesterol-LDL, apolipoproteína B o triglicéridos, en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigótica o la hiperlipidemia combinada (mixta) (como los tipos IIa y IIb de Frederickson), cuando la respuesta obtenida con una dieta especial u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FEDERACIÓN ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACÉUTICAS	243/72	AV. PTE. J. D. PERÓN 2742	SAN JUSTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: LIPOKEMIA PLUS

Nombre Genérico (IFA/s): ATORVASTATINA - EZETIMIBA

Concentración: 10 mg - 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ATORVASTATINA 10 mg COMO ATORVASTATINA CALCICA 10,4 mg - EZETIMIBA 10 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 130 mg NÚCLEO 1
LACTOSA 124,6 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 14 mg NÚCLEO 1
LAURILSULFATO DE SODIO 2 mg NÚCLEO 1
POLIVINILPIRROLIDONA 6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO BLISTERS ALUMINIO/ALUMINIO CON 30 Y 60 COMPRIMIDOS.

ENVASES HOSPITALARIOS CONTENIENDO BLISTERS DE ALUMINIO/ALUMINIO CON

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



500 Y 1000 COMPRIMIDOS.

Presentaciones: 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO, EN SU ENVASE ORIGINAL, A UNA TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C10BA05

Acción terapéutica: AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Hipercolesterolemia Primaria Ezetimibe/Atorvastatina está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, colesterol-LDL, apolipoproteína B o triglicéridos, en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigótica o la hiperlipidemia combinada (mixta) (como los tipos IIa y IIb de Frederickson), cuando la respuesta obtenida con una dieta especial u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

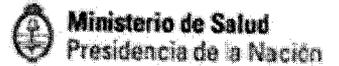
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FEDERACIÓN ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACÉUTICAS	243/72	AV. PTE. J. D. PERÓN 2742	SAN JUSTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: LIPOKEMIA PLUS

Nombre Genérico (IFA/s): ATORVASTATINA - EZETIMIBA

Concentración: 40 mg - 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ATORVASTATINA 40 mg COMO ATORVASTATINA CALCICA 41,6 mg - EZETIMIBA 10 mg

Excipiente (s)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

LACTOSA 176,4 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 23 mg NÚCLEO 1
POLIVINILPIRROLIDONA 10 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 231 mg NÚCLEO 1
LAURILSULFATO DE SODIO 3 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO BLISTERS ALUMINIO/ALUMINIO CON 30 Y 60 COMPRIMIDOS.

ENVASES HOSPITALARIOS CONTENIENDO BLISTERS DE ALUMINIO/ALUMINIO CON 500 Y 1000 COMPRIMIDOS.

Presentaciones: 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO, EN SU ENVASE ORIGINAL, A UNA TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C10BA05

Acción terapéutica: AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Hipercolesterolemia Primaria Ezetimibe/Atorvastatina está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, colesterol-LDL, apolipoproteína B o triglicéridos, en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigótica o la hiperlipidemia combinada (mixta) (como los tipos IIa y IIb de Frederickson), cuando la respuesta obtenida con una dieta especial u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FEDERACIÓN ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACÉUTICAS	243/72	AV. PTE. J. D. PERÓN 2742	SAN JUSTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

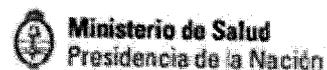
Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA



El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000132-15-7



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA