



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

Disposición

Número: DI-2017-11029-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 26 de Octubre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-007454-17-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007454-17-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ATOZET / ATORVASTATINA - EZETIMIBA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, ATORVASTATINA 10 mg (COMO ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 10,9mg) – EZETIMIBA 10 mg; ATORVASTATINA 20 mg (COMO ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 21,7 mg) – EZETIMIBA 10 mg; ATORVASTATINA 80 mg (COMO ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 86,8 mg) – EZETIMIBA 10 mg; ATORVASTATINA 40 mg (COMO ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 43,4 mg) – EZETIMIBA 10 mg; aprobada por Certificado N° 58.020.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ATOZET / ATORVASTATINA - EZETIMIBA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, ATORVASTATINA 10 mg (COMO ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 10,9mg) – EZETIMIBA 10 mg; ATORVASTATINA 20 mg (COMO ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 21,7 mg) – EZETIMIBA 10 mg; ATORVASTATINA 80 mg (COMO ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 86,8 mg) – EZETIMIBA 10 mg; ATORVASTATINA 40 mg (COMO ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 43,4 mg) – EZETIMIBA 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-20112894-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-20113016-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.020 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

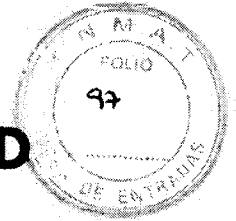
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007454-17-9

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.10.26 09:49:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.26 09:49:16 -0300

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

ATOZET®

Ezetimibe/Atorvastatina

10/10 mg – 10/20 mg – 10/40 mg – 10/80 mg

Comprimidos Recubiertos – Via oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de Atozet 10/10 mg contiene: **Ezetimibe micronizado 10 mg; Atorvastatina (Equivalente a Atorvastatina cálcica 10,9 mg) 10 mg.** Excipientes: Lactosa monohidrato 152,8 mg; Celulosa microcristalina 64,9 mg; Croscarmelosa sódica 14,2 mg; Povidona 9,0 mg; Lauril sulfato de sodio 4,0 mg; Estearato de magnesio 2,5 mg; Hidroxipropil celulosa 2,1 mg; Polisorbato 80 0,4 mg; Carbonato de calcio 32,0 mg; Dioxido de silicio coloidal 0,5 mg; Opady® Blanco (YS-1-7040) 6,1 mg.

Cada comprimido recubierto de Atozet 10/20 mg contiene: **Ezetimibe micronizado 10 mg; Atorvastatina (Equivalente a Atorvastatina cálcica 21,7 mg) 20 mg.** Excipientes: Lactosa monohidrato 178,7 mg; Celulosa microcristalina 89,8 mg; Croscarmelosa sódica 20,4 mg; Povidona 9,0 mg; Lauril sulfato de sodio 4,0 mg; Estearato de magnesio 3,0 mg; Hidroxipropil celulosa 4,1 mg; Polisorbato 80 0,8 mg; Carbonato de calcio 64,1 mg; Dioxido de silicio coloidal 1,0 mg; Opady® Blanco (YS-1-7040) 8,1 mg.

Cada comprimido recubierto de Atozet 10/40 mg contiene: **Ezetimibe micronizado 10 mg; Atorvastatina (Equivalente a Atorvastatina cálcica 43,4 mg) 40 mg.** Excipientes: Lactosa monohidrato 230,3 mg; Celulosa microcristalina 139,6 mg; Croscarmelosa sódica 32,8 mg; Povidona 9,0 mg; Lauril sulfato de sodio 4,0 mg; Estearato de magnesio 4,1 mg; Hidroxipropil celulosa 8,3 mg; Polisorbato 80 1,7 mg; Carbonato de calcio 128,1 mg; Dioxido de silicio coloidal 2,1 mg; Opady® Blanco (YS-1-7040) 12,3 mg.

Cada comprimido recubierto de Atozet 10/80 mg contiene: **Ezetimibe micronizado 10 mg; Atorvastatina (Equivalente a Atorvastatina cálcica 86,8 mg) 80 mg.** Excipientes: Lactosa monohidrato 333,7 mg; Celulosa microcristalina 239,2 mg; Croscarmelosa sódica 57,6 mg; Povidona 9,0 mg; Lauril sulfato de sodio 4,0 mg; Estearato de magnesio 6,1 mg; Hidroxipropil celulosa 16,5 mg; Polisorbato 80 3,3 mg; Carbonato de calcio 256,3 mg; Dioxido de silicio coloidal 4,1 mg; Opady® Blanco (YS-1-7040) 20,5 mg.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Clase terapéutica

ESN

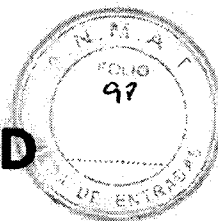
Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20112894-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



ATOZET es un producto hipolipemiente que inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol y esteroides vegetales relacionados e inhibe la síntesis endógena de colesterol. Según código ATC se clasifica como: inhibidores de la HMG-CoA Reductasa en combinación con otros agentes modificadores de lípidos - C10BA05

Mecanismo de acción

ATOZET

El colesterol plasmático se deriva de la absorción intestinal y la síntesis endógena. ATOZET contiene ezetimibe y atorvastatina, dos compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. ATOZET reduce los niveles elevados de C-Total, LDL-C, Apo B, TG y no HDL-C, y aumenta el HDL-C mediante la inhibición dual de la absorción y la síntesis de colesterol.

Ezetimibe

El ezetimibe inhibe la absorción intestinal de colesterol. Ezetimibe es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que difiere de otras clases de compuestos reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados de ácido fibrótico y estanoles vegetales). La diana molecular de ezetimibe es el transportador de esterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que es responsable de la absorción intestinal de colesterol y de fitoesteroides.

El ezetimibe se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, induciendo una disminución en la entrega de colesterol intestinal al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y en conjunto, estos mecanismos distintos proporcionan una reducción complementaria de colesterol.

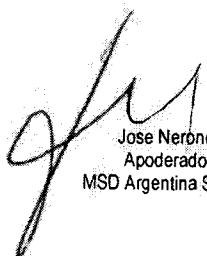
En un estudio clínico de 2 semanas en 18 pacientes con hipercolesterolemia, ezetimibe inhibió la absorción intestinal de colesterol en 54% en comparación con el placebo.

Se realizó una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimibe en la inhibición de la absorción de colesterol. Ezetimibe inhibió la absorción de [¹⁴C]-colesterol sin ningún efecto sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

Atorvastatina

La atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA Reductasa, la enzima limitante de la velocidad responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroides, entre los cuales se encuentra el colesterol. Los triglicéridos y el colesterol en el hígado se incorporan a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y se liberan en el plasma para la entrega a los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de VLDL y son catabolizadas principalmente a través del receptor con alta afinidad para LDL (receptor LDL).

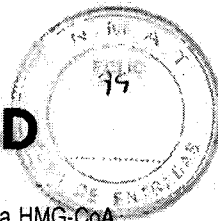
ESV


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Baldas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-2011284-APN/TERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



La atorvastatina reduce el colesterol plasmático y las concentraciones séricas de lipoproteínas por inhibición de la HMG-CoA Reductasa y, en consecuencia, la biosíntesis de colesterol en el hígado, e incrementa el número de receptores de LDL hepáticos en la superficie celular para mejorar la captación y el catabolismo de las LDL.

La atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. Atorvastatina produce un aumento profundo y sostenido de la actividad del receptor de LDL junto con un cambio beneficioso en la calidad de las partículas de LDL circulantes. La atorvastatina es efectiva en la reducción de LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que usualmente no responde a la medicación hipolipemiante.

En un estudio de respuesta a la dosis se demostró que la atorvastatina redujo las concentraciones de C-Total (30%-46%), LDL-C (41%-61%), apolipoproteína B (34%-50%) y triglicéridos (14%-33%), mientras produjo incrementos variables en HDL-C y apolipoproteína A1. Estos resultados son consistentes en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, formas no familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes mellitus no dependientes de insulina.

Farmacocinética

Introducción General

ATOZET

ATOZET ha demostrado bioequivalencia con la administración concurrente de las correspondientes dosis de comprimidos de ezetimibe y atorvastatina.

Absorción

ATOZET

Los efectos de una comida rica en grasas en la farmacocinética de ezetimibe y atorvastatina cuando se administran como ATOZET comprimidos recubiertos son similares a los reportados para los comprimidos individuales.

Ezetimibe

Después de la administración oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se conjuga extensamente para formar un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimibe-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) medias ocurren de 1 a 2 horas para ezetimibe-glucurónido y de 4 a 12 horas para ezetimibe. La biodisponibilidad absoluta de ezetimibe no se puede determinar porque el compuesto es prácticamente insoluble en medios acuosos adecuados para inyección.

La administración concomitante de alimentos (comidas ricas en grasas o sin grasas) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimibe administrado como comprimidos de ezetimibe 10 mg.

Atorvastatina

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

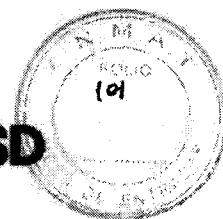
C Confidencial

Alejandro Calinas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-2011234-APN/DERM#ANMAT

ESV

PROYECTO DE PROSPECTO



heces y la orina, respectivamente, durante un período de recolección de 10 días. Después de 48 horas, no hubo niveles detectables de radioactividad en el plasma.

Atorvastatina

La atorvastatina se elimina principalmente por la bilis después del metabolismo hepático y/o extrahepático. Sin embargo, la droga no sufre una recirculación enterohepática significativa. La vida media de eliminación plasmática de atorvastatina en los humanos es de aproximadamente 14 horas. La vida media de la actividad inhibidora para la HMG-CoA Reductasa es de aproximadamente 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia Renal

Ezetimibe

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimibe en pacientes con enfermedad renal severa (n = 8, con un CrCl medio ≤ 30 mL/min/1,73 m²), el AUC medio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,5 veces, en comparación con los sujetos sanos (n = 9).

Un paciente adicional en este estudio (post trasplante renal y tratado con varios medicamentos, incluyendo ciclosporina) tuvo una exposición 12 veces mayor a ezetimibe total.

Atorvastatina

La enfermedad renal no tiene influencia en las concentraciones plasmáticas o los efectos lipídicos de atorvastatina y sus metabolitos activos.

Insuficiencia hepática

Ezetimibe

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimibe, el área bajo la curva (AUC) medio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5 o 6), en comparación con sujetos sanos. En un estudio de dosis múltiples de 14 días (10 mg al día) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh 7 a 9), el AUC medio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 4 veces el Día 1 y el Día 14 en comparación con sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a los efectos desconocidos de la elevada exposición a ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (puntuación de Child-Pugh >9), no se recomienda el uso de ezetimibe en estos pacientes [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Insuficiencia Hepática].

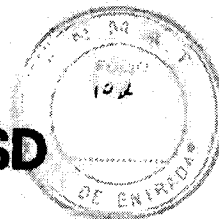
Atorvastatina

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Baños
C.D. Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-2011289-APNDERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos se incrementan notablemente (aproximadamente 16 veces en la C_{max} y aproximadamente 11 veces en el AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Child-Pugh B).

Uso Pediátrico

Ezetimibe

La absorción y el metabolismo de ezetimibe son similares entre niños y adolescentes (10 a 18 años) y adultos. Basado en ezetimibe total, no hay diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No hay datos farmacocinéticos disponibles en la población pediátrica < 10 años de edad.

Atorvastatina

No hay datos farmacocinéticos disponibles en la población pediátrica.

Uso Geriátrico

Ezetimibe

Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son aproximadamente 2 veces mayores en los ancianos (≥ 65 años) que en los jóvenes (18 a 45 años). La reducción de LDL-C y el perfil de seguridad son similares entre ancianos y jóvenes tratados con ezetimibe.

Atorvastatina

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son mayores en los sujetos ancianos sanos que en los adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos son similares a los observados en poblaciones de pacientes más jóvenes.

Raza

Con base en un metaanálisis de estudios farmacocinéticos con ezetimibe, no hubo diferencias farmacocinéticas entre los negros y los blancos.

Sexo

Ezetimibe

Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son ligeramente superiores (< 20%) en las mujeres que en los hombres. Reducción del LDL-C y el perfil de seguridad son comparables entre los hombres y las mujeres tratados con ezetimibe.

Atorvastatina

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20112880-APN/DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Las concentraciones de atorvastatina y sus metabolitos activos en mujeres difieren de las de los hombres (mujeres aproximadamente 20% mayor para C_{max} y aproximadamente 10% menor para AUC). Estas diferencias no eran clínicamente importantes, lo que se refleja en diferencias clínicamente significativas en los efectos de lípidos entre hombres y mujeres.

Hemodiálisis

Atorvastatina

Aunque no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal terminal, no se espera que la hemodiálisis mejore significativamente la depuración de atorvastatina ya que la droga se une ampliamente a las proteínas plasmáticas.

INDICACIONES

Prevención de Enfermedad Cardiovascular

ATOZET está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable o necesidad de revascularización) en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC).

Hipercolesterolemia Primaria

ATOZET está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para la reducción de niveles elevados de colesterol total (C-Total), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (no HDL-C), y para aumentar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o hiperlipidemia mixta.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica (HFHo)

ATOZET está indicado para la reducción de los niveles elevados de C-Total y LDL-C en pacientes con HFHo. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, aféresis de LDL).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Generalidades

El paciente debe estar bajo una dieta hipolipemiante adecuada y debe continuar en esta dieta durante el tratamiento con ATOZET. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el nivel basal de LDL-C, la meta recomendada de la terapia y la respuesta del paciente. ATOZET se puede administrar como una sola dosis en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Adultos

Hipercolesterolemia Primaria y/o Enfermedad Arterial Coronaria

El rango de dosificación de ATOZET es de 10/10 a 10/80 mg una vez al día. La dosis inicial recomendada de ATOZET es 10/10 o 10/20 mg una vez al día. Los pacientes que requieren una mayor reducción en LDL-C (más de 55%) pueden comenzar con

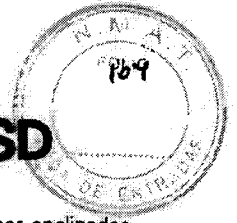
ESV

Jose Nefone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

Confidencial

Alejandro Balonas
Coordinador Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20112884-APN-DEPM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



10/40 mg una vez al día. Después del inicio y/o al hacer la titulación de ATOZET, los niveles de lípidos deben ser analizados dentro de 2 semanas o más y ajustar la dosis en consecuencia.

Dosis en Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica

La dosificación de ATOZET en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es 10/40 o 10/80 mg al día. ATOZET debe usarse como un adyuvante a otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de LDL) en estos pacientes o si esos tratamientos no están disponibles.

Pacientes Pediátricos

No se recomienda el tratamiento con ATOZET en niños.

Pacientes Geriátricos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5 a 6). El tratamiento con ATOZET no se recomienda en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación Child-Pugh > 9) [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Insuficiencia Hepática].

Administración Concomitante con Secuestrantes de Ácidos Biliares

La dosificación de ATOZET debe hacerse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Ciclosporina, Claritromicina, Itraconazol o Ciertos Agentes Antivirales de VIH/VHC

En pacientes que toman ciclosporina o los inhibidores de proteasa del VIH tipranavir más ritonavir o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C telaprevir, se debe evitar la terapia con ATOZET. En los pacientes con VIH que toman lopinavir más ritonavir, se debe tener precaución cuando se prescriba ATOZET y emplear la menor dosis necesaria. En pacientes que toman claritromicina, itraconazol o agentes antivirales de la hepatitis C boceprevir, elbasvir, grazoprevir, o en pacientes con VIH que toman una combinación de saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir o fosamprenavir más ritonavir, la terapia con ATOZET debe limitarse a 10/20 mg y se recomienda la evaluación clínica apropiada para asegurar que se usa la dosis mínima necesaria de atorvastatina. En los pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH nelfinavir, la terapia con ATOZET debe limitarse a 10/40 mg y se recomienda la evaluación clínica apropiada para asegurar que se usa la dosis mínima necesaria de ATOZET [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis].

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-20112694-APN-DEPM#ANMAT

Alejandro Balinas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Otra Terapia Hipolipemiente Concomitante

No se recomienda la combinación de ATOZET y fibratos [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Fibratos e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, Otras Interacciones].

CONTRAINDICACIONES

- ATOZET está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ezetimibe, atorvastatina o cualquiera de sus excipientes.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia [Ver USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, Embarazo y Madres Lactantes].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Miopatía/Rabdomiólisis

Se han reportado casos raros de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria con atorvastatina y con otras drogas de esta clase. Una historia de insuficiencia renal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Estos pacientes requieren un monitoreo más estrecho de los efectos sobre el músculo esquelético.

La atorvastatina, como otras estatinas, ocasionalmente causa miopatía, definida como dolores musculares o debilidad muscular en combinación con aumento de los valores de CPK > 10 veces el LSN. Se debe considerar miopatía en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular y/o marcada elevación de CPK. Los pacientes deben ser advertidos de reportar lo más pronto posible cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicables, especialmente si se acompaña de malestar o fiebre o si los signos y síntomas musculares persisten después de suspender ATOZET. La terapia con ATOZET se debe discontinuar si se producen niveles de CPK marcadamente elevados o se diagnostica o se sospecha una miopatía. [Ver REACCIONES ADVERSAS].

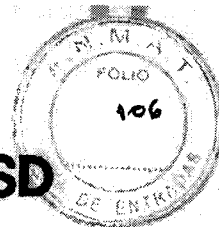
El riesgo de miopatía durante el tratamiento con estatinas se incrementa con la administración concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fibrico, eritromicina, claritromicina, agentes antivirales de la hepatitis C telaprevir, elbasvir, grazoprevir, las combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, tipranavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir y fosamprenavir más ritonavir, niacina o antimicóticos azoles. Los médicos que consideran la terapia combinada con ATOZET y derivados del ácido fibrico, eritromicina, claritromicina, elbasvir, grazoprevir, una combinación de saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir o fosamprenavir más ritonavir, antimicóticos azoles o dosis hipolipemiantes de niacina deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y deben vigilar cuidadosamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntomas de dolor, sensibilidad o debilidad muscular, especialmente durante los primeros meses de la terapia y durante los periodos de ajuste de la dosis ascendente de cualquiera de las drogas. Se deben considerar bajas dosis inicial y de mantenimiento de ATOZET cuando se toma concomitantemente con los medicamentos antes mencionados [Ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Responsable Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-2011232-CA-PN-DE-ERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



FORMAS DE INTERACCIÓN, Interacciones CYP3A4]. En este tipo de situaciones se debe considerar la determinación periódica de la CPK, pero no hay garantía de que este monitoreo evitará la aparición de miopatía severa.

Las recomendaciones de prescripción para los agentes que interactúan con ATOZET se resumen en la Tabla 1 [Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION, Ciclosporina, Claritromicina, Itraconazol o Ciertos Inhibidores de la Proteasa, e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, Interacciones CYP3A4].

Tabla 1

Interacciones medicamentosas de atorvastatina asociadas con mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis

Agentes interactuantes	Recomendaciones de prescripción para ATOZET
Ciclosporina, inhibidores de la proteasa del VIH (tipranavir más ritonavir), el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C (telaprevir), gemfibrozilo	Evite el uso de ATOZET.
Otros fibratos (excepto fenofibrato), ácido fusídico	No se recomienda con ATOZET
Inhibidor de la proteasa del VIH (lopinavir más ritonavir)	Usar con precaución y la menor dosis necesaria.
Claritromicina, itraconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (saquinavir más ritonavir*, darunavir más ritonavir*, fosamprenavir, fosamprenavir más ritonavir), agentes antivirales de la hepatitis C (boceprevir, elbasvir, grazoprevir)	No exceda de 10/20 mg al día de ATOZET.
Inhibidor de la proteasa del VIH (nelfinavir)	No exceda de 10/40 mg al día de ATOZET.

* Utilizar con precaución y con la menor dosis necesaria

Se han reportado casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, con atorvastatina administrada concurrentemente con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescriba ATOZET con colchicina [Ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, Otras Interacciones].

La terapia con ATOZET se debe interrumpir temporalmente o discontinuarla en cualquier paciente con una condición seria aguda sugerente de una miopatía o con un factor de riesgo que predispone al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, desórdenes severos metabólicos, endocrinos y de electrolitos, y convulsiones no controladas).

Enzimas Hepáticas

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balinas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20112894-APN-DEPM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



En estudios de administración concomitante controlados en pacientes que recibieron ezetimibe con atorvastatina, se han observado elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 veces el límite superior normal [LSN]) [Ver REACCIONES ADVERSAS].

La atorvastatina, como algunas otras terapias hipolipemiantes, ha sido asociada con anomalías bioquímicas de la función hepática.

Se recomienda que se realicen pruebas de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con ATOZET y repetir las como sea clínicamente indicado. Ha habido raros informes postcomercialización de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo atorvastatina. Si la lesión hepática severa con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia ocurre durante el tratamiento con ATOZET, se debe interrumpir la terapia inmediatamente. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reinicie ATOZET.

ATOZET debe usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol y/o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de atorvastatina [Ver CONTRAINDICACIONES].

Función Endocrina

Las estatinas interfieren con la síntesis de colesterol y teóricamente podrían atenuar la producción de esteroides adrenales y/o gonadales. Los estudios clínicos han demostrado que la atorvastatina no reduce la concentración basal de cortisol plasmático ni menoscaba la reserva adrenal. Los efectos de las estatinas sobre la fertilidad masculina no se han estudiado en un número adecuado de pacientes. Se desconocen los efectos, si los hubiera, en el eje pituitario-gonadal en mujeres premenopáusicas. Se debe tener precaución si ATOZET se administra concomitantemente con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroideas endógenas, como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

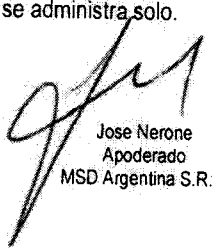
Insuficiencia Hepática

Debido a los efectos desconocidos de una elevada exposición a ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, ATOZET no se recomienda en estos pacientes.

Fibratos [Ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, Otras interacciones].

Gemfibrozilo: Se debe evitar la administración concomitante de ATOZET con gemfibrozilo.

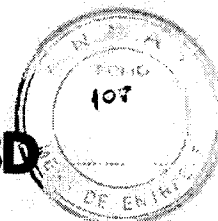
Fenofibrato: Se debe tener precaución cuando se prescribe ATOZET y fenofibrato, dado que fenofibrato puede causar miopatía cuando se administra solo.

ESV

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-2011284-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Si se sospecha coleditiasis en un paciente que recibe ATOZET y fenofibrato se indican estudios de la vesícula biliar y se debe considerar una terapia hipolipemiante alternativa [Ver el texto del producto para fenofibrato y ácido fenofibrato].

Otros fibratos: La administración concomitante de ezetimibe con otros fibratos no se ha estudiado. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de ATOZET y otros fibratos.

Ácido Fusídico

Los pacientes tratados con ácido fusídico concomitantemente con ATOZET pueden tener un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis [Ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, Otras Interacciones]. No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, ATOZET se debe interrumpir durante el tiempo de tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando se necesita el uso sistémico prolongado de ácido fusídico, por ejemplo para el tratamiento de infecciones severas, la necesidad de la administración concomitante de ATOZET y ácido fusídico sólo debe considerarse caso por caso bajo estricta supervisión médica.

Anticoagulantes

Si se añade ATOZET a warfarina, otro anticoagulante cumarínico o fluindiona se debe monitorear apropiadamente la Razón Internacional Normalizada (INR) [Ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, Otras Interacciones].

Uso en Pacientes con ACV o AIT Reciente

En un análisis post-hoc del estudio Prevención de ACV por Reducción Intensiva de los Niveles de Colesterol (SPARCL) en el que se administró atorvastatina 80 mg versus placebo en 4.731 sujetos sin EAC que tuvieron un ACV o un AIT en los 6 meses previos se observó una mayor incidencia de ACV hemorrágico en el grupo de atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. La incidencia de ACV hemorrágico fatal fue similar en todos los grupos de tratamiento. La incidencia de ACV hemorrágico no fatal fue significativamente mayor en el grupo de atorvastatina en comparación con el grupo placebo. Algunas características basales, incluyendo ACV hemorrágico y ACV lacunar al ingreso en el estudio se asociaron con una mayor incidencia de ACV hemorrágico en el grupo de atorvastatina.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

ATOZET

No se observó interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando ezetimibe se administró concomitantemente con atorvastatina.

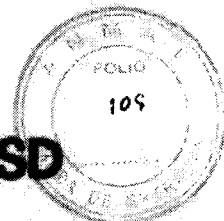
Múltiples mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG-CoA Reductasa. Las drogas o productos herbales que inhiben ciertas vías de enzimas (por ejemplo CYP3A4) y/o del transportador (por ejemplo, OATP1B)

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20112984-APN/DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y pueden conducir a un riesgo aumentado de miopatía/rabdomiólisis.

Consulte la información para prescribir de todas las drogas utilizadas concomitantemente para obtener más información sobre sus interacciones potenciales con atorvastatina y/o el potencial de alteraciones de las enzimas o transportadores y los posibles ajustes de la dosis y los regímenes.

Interacciones CYP3A4

En estudios preclínicos se demostró que ezetimibe no induce las enzimas del metabolismo de drogas del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimibe y drogas metabolizadas por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4, o por la N-acetiltransferasa. La atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del citocromo P450 3A4 puede generar incrementos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El grado de interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el citocromo P450 3A4.

Los inhibidores del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía al reducir la eliminación del componente atorvastatina de ATOZET [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis]:

Claritromicina: El AUC de atorvastatina fue significativamente mayor con la administración concomitante de atorvastatina 80 mg con claritromicina (500 mg dos veces al día) en comparación con la de atorvastatina sola. Por tanto, en pacientes que toman claritromicina se debe tener precaución cuando la dosis de ATOZET es mayor de 10/20 mg [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis, y POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, Ciclosporina, Claritromicina, Itraconazol o Ciertos Inhibidores de la Proteasa].

Combinación de Inhibidores de la Proteasa: El AUC de atorvastatina fue significativamente mayor con la administración concomitante de atorvastatina con varias combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH, así como con el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C telaprevir, en comparación con la de atorvastatina sola. Por lo tanto, en pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH tipranavir más ritonavir, o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C telaprevir, se debe evitar el uso concomitante de ATOZET. En pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH lopinavir más ritonavir, se debe tener precaución cuando se prescriba ATOZET, y se debe usar la menor dosis necesaria. En pacientes que toman inhibidores de la proteasa del VIH saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir o fosamprenavir más ritonavir, o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C boceprevir, la dosis de ATOZET no debe exceder de 10/20 mg y debe usarse con precaución [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/rabdomiólisis, y POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION, Ciclosporina, Claritromicina, Itraconazol o Ciertos Inhibidores de la Proteasa]. En pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH nelfinavir, la dosis de ATOZET no debe exceder de 10/40 mg y se recomienda un estrecho monitoreo clínico.

ESV

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

Confidencial

Alejandro Bajonas
Cof. Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-2011284-APN/DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Itraconazol: El AUC de atorvastatina fue significativamente mayor con la administración concomitante de atorvastatina 40 mg e itraconazol 200 mg. Por lo tanto, en pacientes que toman itraconazol se debe tener precaución cuando la dosis de ATOZET excede de 10/20 mg.

Jugo de pomelo: El jugo de pomelo contiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con el consumo excesivo (> 1,2 litros por día).

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes de trasplante renal con depuración de creatinina > 50 mL/min bajo una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimibe produjo un aumento de 3,4 veces (rango de 2,3 a 7,9 veces) en el AUC media de ezetimibe total en comparación con una población control sana de otro estudio (n = 17). En otro estudio, un paciente de trasplante renal con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 13,2 mL/min/1,73 m²) que estaba recibiendo múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina, documentó una exposición 12 veces mayor a ezetimibe total en comparación con controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimibe por 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina el Día 7 produjo un incremento promedio de 15% en el AUC de ciclosporina (rango: 10% de disminución a 51 % de aumento) en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis].

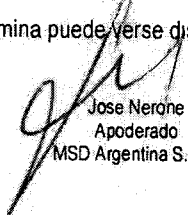
Atorvastatina y sus metabolitos son sustratos del transportador OATP1B1. Los inhibidores de OATP1B1 (por ejemplo, ciclosporina) pueden aumentar la biodisponibilidad de atorvastatina. El AUC de atorvastatina fue significativamente mayor con la administración concomitante de atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5,2 mg/kg/día en comparación con la de atorvastatina sola. Se debe evitar la administración concurrente de ATOZET con ciclosporina [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis].

Otras interacciones

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimibe pero no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad de ezetimibe. Esta disminución de la tasa de absorción no se considera clínicamente significativa.

La administración concomitante de atorvastatina con una suspensión oral de los antiácidos hidróxidos de magnesio y aluminio disminuye las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos en aproximadamente 35%; sin embargo, la reducción de LDL-C no se modificó.

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó el AUC media de ezetimibe total (ezetimibe + glucurónido de ezetimibe) aproximadamente en 55%. La reducción incremental de LDL-C debido a la adición de ezetimibe a colestiramina puede verse disminuida por esta interacción.

ESV

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20112867-APN/DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Fibratos [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Fibratos]:

Gemfibrozilo: Debido a un aumento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis cuando los inhibidores de la HMG-CoA Reductasa se administran concurrentemente con gemfibrozilo, se debe evitar la administración concomitante de ATOZET con gemfibrozilo.

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozilo aumentó las concentraciones totales de ezetimibe aproximadamente 1,7 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. No se dispone de datos clínicos.

Fenofibrato: Dado que se sabe que el riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA Reductasa se incrementa con la administración concomitante de fenofibrato, ATOZET debe administrarse con precaución cuando se utiliza concomitantemente con fenofibrato.

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato incrementó las concentraciones totales de ezetimibe aproximadamente 1,5 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo.

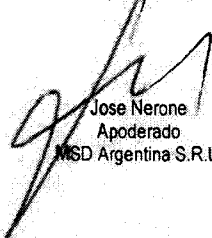
Otros fibratos: La seguridad y la eficacia de ezetimibe administrado con otros fibratos no han sido establecidas. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, produciendo coleditiásis. En un estudio preclínico en perros, ezetimibe aumentó el colesterol en la bilis de la vesícula biliar [Ver FARMACOLOGÍA ANIMAL]. Aunque se desconoce la relevancia de este hallazgo preclínico para los humanos, no se recomienda la administración concurrente de ATOZET con otros fibratos hasta que se estudie el uso en pacientes.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede incrementarse por la administración concomitante de ácido fusídico [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis].

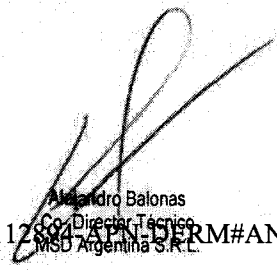
Anticoagulantes: La administración concomitante de ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de doce varones adultos sanos. Hay reportes postcomercialización de INR elevado en pacientes con ezetimibe añadido a warfarina o fluidionia. La mayoría de estos pacientes también estaban recibiendo otros medicamentos [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Anticoagulantes].

La atorvastatina no tuvo efecto clínicamente significativo en el tiempo de protrombina cuando se administró a pacientes que reciben tratamiento crónico con warfarina.

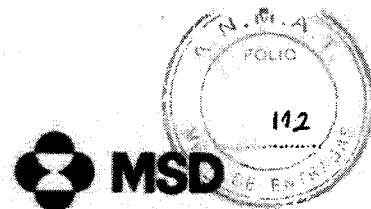
El efecto de ATOZET sobre el tiempo de protrombina no se ha estudiado.

ESV

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-2011284-AT-ANM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Inhibidores de la Proteína Resistente al Cáncer de Mama (BCRP): La atorvastatina es un sustrato del transportador de flujo BCRP. La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un mayor riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de dosis de atorvastatina. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con atorvastatina aumenta 1,9 veces las concentraciones plasmáticas de atorvastatina debido en parte a la inhibición de CYP3A y/o BCRP; por lo tanto, la dosis de ATOZET no debe exceder de 10/20 mg diarios en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan elbasvir o grazoprevir [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis].

Inductores del citocromo P450 3A4: La administración concomitante de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina) puede producir reducciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al doble mecanismo de interacción de la rifampicina, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, porque la administración retrasada de atorvastatina después de la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Antipirina: Debido a que atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con drogas metabolizadas a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

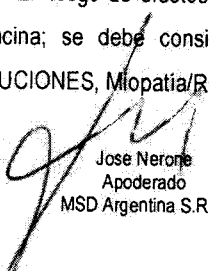
Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina disminuyeron aproximadamente en 25% cuando se administraron conjuntamente colestipol y atorvastatina. Sin embargo, la reducción de LDL-C fue mayor cuando atorvastatina y colestipol se administraron conjuntamente que cuando cualquier droga se administró sola.

Digoxina: Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de atorvastatina y digoxina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado estacionario se incrementaron en aproximadamente 20%. Los pacientes que toman digoxina deben ser monitoreados adecuadamente.

Anticonceptivos orales: La administración conjunta de atorvastatina y un anticonceptivo oral aumentó los valores de AUC de noretindrona y etinilestradiol en aproximadamente 30% y 20%. Estos incrementos se deben tener en cuenta cuando se elija un anticonceptivo oral para una mujer que toma atorvastatina.

Amlodipina: En un estudio de interacción medicamentosa en sujetos sanos, la administración concurrente de atorvastatina 80 mg y amlodipina 10 mg produjo un aumento de 18% en la exposición a atorvastatina, que no fue clínicamente significativa.

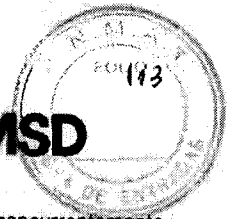
Niacina: El riesgo de efectos sobre el músculo esquelético puede ser aumentado cuando ATOZET se utiliza en combinación con niacina; se debe considerar una reducción en la dosis de ATOZET en este contexto [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis].

ESV

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balenas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20112884-APN/DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Colchicina: Se han reportado casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, con atorvastatina administrada concurrentemente con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescriba ATOZET con colchicina.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

La aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de las drogas hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto en el desenlace de la terapia a largo plazo para la hipercolesterolemia primaria.

ATOZET

ATOZET está contraindicado durante el embarazo. ATOZET sólo debe administrarse a mujeres en edad fértil cuando es muy poco probable que estas pacientes puedan concebir y han sido informadas de los riesgos potenciales. Si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe discontinuar la terapia e informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Ezetimibe

No hay datos clínicos disponibles sobre embarazos expuestos.

Cuando ezetimibe se administró con atorvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios de desarrollo embriofetal en ratas preñadas. En conejas preñadas se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas.

Atorvastatina

No hay estudios adecuados y bien controlados del uso de atorvastatina durante el embarazo. Se han notificado casos raros de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a estatinas. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos prospectivamente en mujeres expuestas a otras estatinas, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales/mortinatos no excedieron la tasa esperada en la población general. Sin embargo, este estudio sólo logró excluir un riesgo mayor de tres a cuatro veces de anomalías congénitas respecto de la incidencia de fondo. En 89% de estos casos, el tratamiento farmacológico se inició antes del embarazo y se detuvo durante el primer trimestre cuando se identificó el embarazo.

Madres Lactantes

Los estudios en ratas han demostrado que ezetimibe y atorvastatina se excretan en la leche. No se sabe si ezetimibe o atorvastatina se excretan en la leche materna humana, por lo tanto, las mujeres que están amamantando no deben tomar ATOZET.

Uso Pediátrico

No hay datos suficientes para el uso seguro y eficaz de ATOZET en pacientes pediátricos.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Soc. Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20112894-APN-DE#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, ciertos efectos secundarios que se han reportado con ATOZET pueden afectar la capacidad del paciente para conducir u operar maquinaria. Las respuestas individuales a ATOZET pueden variar [Ver REACCIONES ADVERSAS].

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de Ensayos Clínicos

Adultos

ATOZET

La seguridad de ATOZET (o la administración concurrente de ezetimibe y atorvastatina equivalente a ATOZET) se ha evaluado en más de 2.400 pacientes en 7 ensayos clínicos. ATOZET fue generalmente bien tolerado.

Las siguientes experiencias adversas frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o infrecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) relacionadas con la droga se reportaron en pacientes que tomaban ATOZET:

Infecciones e infestaciones:

Infrecuentes: influenza

Desórdenes psiquiátricos:

Infrecuentes: depresión; insomnio; desorden del sueño

Desórdenes del sistema nervioso:

Infrecuentes: mareos; disgeusia; cefalea; parestesia

Desórdenes cardíacos:

Infrecuentes: bradicardia sinusal

Desórdenes vasculares:

Infrecuentes: golpes de calor

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales:

Infrecuentes: disnea

Desórdenes gastrointestinales:

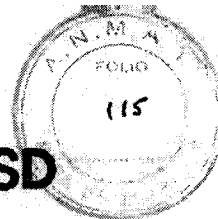
Frecuentes: diarrea

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Cof. Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20112894-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Infrecuentes: malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, deposiciones frecuentes, gastritis, náuseas, malestar estomacal

Desórdenes de piel y del tejido subcutáneo:

Infrecuentes: acné, urticaria

Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Frecuentes: mialgia

Infrecuentes: artralgia, dolor de espalda, fatiga muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en las extremidades

Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración:

Infrecuentes: astenia, fatiga, malestar general, edema

Investigaciones:

Infrecuentes: ALT y/o AST elevadas, fosfatasa alcalina elevada, CK sanguínea elevada, gamma-glutamyltransferasa elevada, enzimas hepáticas elevadas, prueba de función hepática anormal, aumento de peso

En ensayos clínicos controlados, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST \geq 3 veces LSN, consecutivas) fue de 0,6% para los pacientes tratados con ATOZET. Estas elevaciones de las transaminasas fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasia y retornaron a los valores basales de forma espontánea o después de la discontinuación de la terapia. [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Enzimas Hepáticas].

Ninguno de los pacientes tratados con ATOZET tuvo niveles de CK \geq 10 veces LSN.

Experiencia Postcomercialización y Otras Experiencias de Ensayos Clínicos

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han reportado en el uso postcomercialización con ATOZET o en estudios clínicos o uso postcomercialización con ezetimibe o atorvastatina:

Infecciones e infestaciones: nasofaringitis

Sangre y del sistema linfático: trombocitopenia

Desórdenes del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria

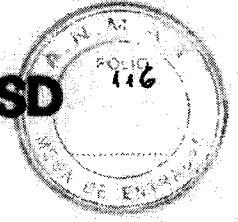
Desórdenes del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, anorexia, hiperglucemia, hipoglucemia

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20112887-APN-**DERM**#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Desórdenes psiquiátricos: pesadillas

Desórdenes del sistema nervioso: hipoestesia, neuropatía periférica

Ha habido raros reportes postcomercialización de deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida de la memoria, olvidos, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociado con el uso de estatinas. Estos problemas cognitivos se han reportado para todas las estatinas. Los reportes son generalmente no serios y reversibles con la discontinuación de la estatina, con tiempos variables para el inicio de los síntomas (1 día a años) y la resolución de los síntomas (promedio de 3 semanas).

Desórdenes oculares: visión borrosa, alteración visual

Desórdenes auditivos y laberínticos: tinnitus, pérdida auditiva

Desórdenes vasculares: hipertensión

Respiratorios, torácicos y mediastinales: tos, dolor faringolaríngeo, epistaxis

Desórdenes gastrointestinales: pancreatitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos, vómitos

Desórdenes hepatobiliares: hepatitis, colelitiasis, colecistitis, colestasia

Desórdenes de piel y del tejido subcutáneo: alopecia, prurito, erupción cutánea, eritema multiforme, edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía/rabdomiólisis [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía /Rabdomiólisis], dolor de cuello, inflamación de las articulaciones, miositis, tendinopatía, a veces complicada por la ruptura

Se han reportado casos muy raros de miopatía necrotizante mediada inmunológicamente (MNMI), una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. La MNMI se caracteriza por debilidad muscular proximal y elevada creatina quinasa sérica, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas; biopsia muscular que muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejoría con agentes inmunosupresores [Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Miopatía/Rabdomiólisis].

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: ginecomastia

ESV

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20112897-APN PERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración: dolor pectoral, dolor, edema periférico, pirexia

Investigaciones: glóbulos blancos presentes en la orina

Se han reportado elevaciones en los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la HMG-CoA Reductasa, incluyendo atorvastatina.

Se han reportado las siguientes reacciones adversas con algunas estatinas:

- disfunción sexual
- depresión
- casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con terapia a largo plazo
- diabetes mellitus: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa en ayunas $\geq 5,6$ mmol / L, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión)

FARMACOLOGÍA ANIMAL

El efecto hipocolesterolémico de ezetimibe se evaluó en monos Rhesus, un modelo para el metabolismo humano de colesterol, así como en perros. Los monos Rhesus se alimentaron con una dieta que contenía colesterol que mimetizaba una dieta occidental humana. Se encontró que ezetimibe tiene una DE₅₀ de 0,0005 mg/kg/día para inhibir el aumento en los niveles de colesterol en plasma (DE₁₀₀ = 0,003 mg/kg/día). Se encontró que la DE₅₀ en los perros era 0,007 mg/kg/día. Estos resultados son consistentes con ezetimibe como un inhibidor de la absorción de colesterol extremadamente potente.

En perros tratados con ezetimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/día), la concentración de colesterol en la bilis de la vesícula biliar aumentó ~2 a 3 veces. Sin embargo, una dosis de 300 mg/kg/día administrada a los perros durante un año no dio lugar a la formación de cálculos biliares ni otros efectos adversos hepatobiliares. En ratones tratados con ezetimibe (0,3 a 5 mg/kg/día) y alimentados con una dieta normal o rica en colesterol, la concentración de colesterol en la bilis de la vesícula biliar no fue afectada o fue reducida a niveles normales, respectivamente. La relevancia de estos hallazgos preclínicos en humanos es desconocido.

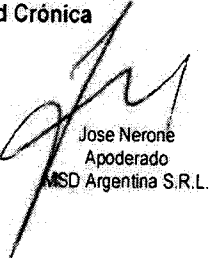
TOXICOLOGÍA ANIMAL

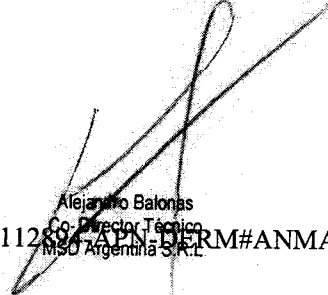
Toxicidad Aguda

En animales, no se observó toxicidad después de dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimibe en ratas y ratones y 3.000 mg/kg en perros.

Toxicidad Crónica

ATOZET


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD Argentina S.R.L.

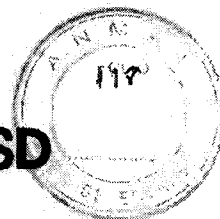

 Alejandro Batonas
 Co. Director Técnico
 MSD Argentina S.R.L.



IF-2017-2011289-APN-DERM#ANMAT

ESN

PROYECTO DE PROSPECTO



La seguridad de la administración concomitante de ezetimibe y atorvastatina se evaluó en ratas y perros. Cuando ezetimibe se administró concurrentemente con atorvastatina, simvastatina, pravastatina o lovastatina, durante tres meses, los hallazgos toxicológicos fueron consistentes con los observados con las estatinas administradas solas.

Ezetimibe

El ezetimibe fue bien tolerado por ratones, ratas y perros. No se identificaron órganos dianas de toxicidad en estudios crónicos a dosis diarias de hasta 1.500 (machos) y 500 mg/kg (hembras) en ratas, hasta 500 mg/kg en ratones o hasta 300 mg/kg en perros.

Carcinogénesis

Ezetimibe

En estudios de dos años realizados en ratones y ratas, ezetimibe no fue carcinogénico.

Atorvastatina

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas a dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día, se encontraron 2 tumores raros en el músculo en las hembras con dosis altas: en una, había un rhabdomioma y, en la otra, hubo un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor del AUC₀₋₂₄ de aproximadamente 16 veces la exposición media de la droga en plasma humano después de una dosis oral de 80 mg.

Un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones que recibieron 100, 200 o 400 mg/kg/día documentó un aumento significativo de adenomas hepáticos en los machos con dosis altas y carcinomas hepáticos en hembras con dosis altas. Estos hallazgos ocurrieron a valores de AUC₀₋₂₄ de aproximadamente 6 veces la exposición media de la droga en plasma humano después de una dosis oral de 80 mg.

Mutagénesis

ATOZET

La combinación de ezetimibe con atorvastatina no fue genotóxica en una serie de estudios *in vitro* e *in vivo*.

Ezetimibe

El ezetimibe no fue genotóxico en una serie de estudios *in vivo* e *in vitro*.

Atorvastatina

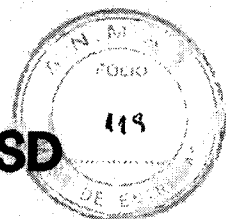
In vitro, la atorvastatina no fue mutagénica ni clastogénica en las siguientes pruebas con y sin activación metabólica: la prueba de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, el ensayo de mutación de avance HGPRT en células pulmonares de hámster chino, y el ensayo de aberraciones cromosómicas en células pulmonares de hámster chino. La atorvastatina fue negativa en la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo*.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20112894-APN-DEP#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Reproducción

Ezetimibe

El ezetimibe no afectó la fertilidad de ratas machos o hembras.

Atorvastatina

Los estudios realizados en ratas a dosis de hasta 175 mg/kg (15 veces la exposición humana) no produjeron cambios en la fecundidad. Se observó aplasia y aspermia en el epidídimo de 2 de 10 ratas machos tratadas con 100 mg/kg/día de atorvastatina durante 3 meses (16 veces el AUC en humanos a la dosis de 80 mg); los pesos de los testículos fueron significativamente menores a 30 y 100 mg/kg y el peso del epidídimo fue inferior a 100 mg/kg. Las ratas machos tratadas con 100 mg/kg/día durante 11 semanas antes del apareamiento mostraron disminución de la motilidad de los espermatozoides, concentración de la cabeza de espermátidas y aumento de espermatozoides anormales. La atorvastatina no causó efectos adversos sobre los parámetros del semen ni en la histopatología de órganos reproductivos en perros que recibieron dosis de 10, 40 o 120 mg/kg durante dos años.

Desarrollo

ATOZET

La administración concomitante de ezetimibe y atorvastatina no fue teratogénica en ratas. En conejas preñadas se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas (esternobras fusionados y vértebras caudales fusionadas) cuando ezetimibe (1.000 mg/kg; \geq 146 veces la exposición humana con 10 mg diarios con base en el AUC_{0-24h} de ezetimibe total) se administró con atorvastatina (5, 25 y 50 mg/kg). La exposición a la forma farmacológicamente activa de atorvastatina fue \geq 1,4 veces la exposición humana con 10 mg diarios con base en el AUC_{0-24h}.

Ezetimibe

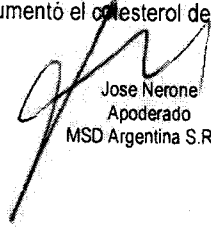
El ezetimibe no fue teratogénico en ratas o conejos y no tuvo efecto sobre el desarrollo prenatal o postnatal.

Atorvastatina

La atorvastatina no fue teratogénica en ratas a dosis de hasta 300 mg/kg/día o en conejos a dosis de hasta 100 mg/kg/día. Estas dosis fueron múltiplos de aproximadamente 30 veces (ratas) o 20 veces (conejo) la exposición humana basada en la superficie (mg/m²).

ESTUDIOS CLÍNICOS

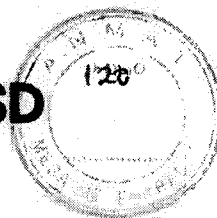
En estudios clínicos controlados, ATOZET redujo significativamente el colesterol total (C-Total), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y colesterol de lipoproteínas no de alta densidad (no-HDL-C), y aumentó el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia.

ESV

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20112848-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Hipercolesterolemia Primaria

ATOZET

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con hiperlipidemia, 628 pacientes fueron tratados hasta por 12 semanas y 246 de ellos hasta por 48 semanas adicionales. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, ezetimibe (10 mg), atorvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg o 80 mg) o ezetimibe y atorvastatina administradas concurrentemente a dosis equivalentes a ATOZET (10/10, 10/20, 10/40, y 10/80) en el estudio de 12 semanas. Después de completar el estudio de 12 semanas, los pacientes elegibles fueron asignados a ezetimibe y atorvastatina administradas concurrentemente a dosis equivalentes a ATOZET (10/10-10/80) o atorvastatina (10-80 mg/día) por 48 semanas adicionales.

Los pacientes que recibieron todas las dosis de ATOZET se compararon con los que recibieron todas las dosis de atorvastatina. ATOZET redujo los valores de C-Total, LDL-C, Apo B, TG y no HDL-C, y aumentó el HDL-C significativamente más que la atorvastatina sola. (Ver la Tabla 2).

Tabla 2

Respuesta de VYTORIN en pacientes con Hipercolesterolemia primaria (% de cambio promedio a las 12 semanas desde el valor basal sin tratar^b)

Tratamiento (dosis diaria)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	No HDL-C
Datos combinados (ATOZET a todas las dosis) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Datos combinados (Atorvastatina todas las dosis) ^c	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimibe 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
ATOZET por dosis							
10/10	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10/20	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10/40	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10/80	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Atorvastatina por dosis							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

^a Para triglicéridos, % de cambio del promedio desde el valor basal

^b Valores basales - ningún fármaco hipolipemiente

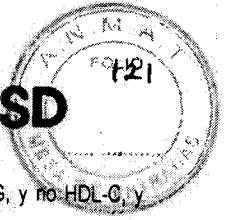
Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20112804-APN/DERM#ANMAT

ESV

PROYECTO DE PROSPECTO



Las dosis combinadas de ATOZET (10/10 -10/80) muestran que redujo significativamente el C-Total, LDL-C, Apo B, TG, y no-HDL-C, y aumentó significativamente el HDL-C en comparación con los datos combinados de atorvastatina.

Los cambios en los puntos finales lipídicos después de un período adicional de 48 semanas de tratamiento con ATOZET (todas las dosis) o con atorvastatina (todas las dosis) fueron generalmente consistentes con los datos de 12 semanas que se muestran arriba.

Se realizó un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado, de 14 semanas en 621 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe), enfermedad arterial coronaria (EAC) o múltiples factores de riesgo cardiovascular (≥ 2), que se adhieren a una dieta NCEP Paso I o más estricta. Todos los pacientes recibieron atorvastatina 10 mg por un mínimo de 4 semanas antes de la aleatorización. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ezetimibe y atorvastatina administradas concurrentemente (equivalente a ATOZET 10/10) o atorvastatina 20 mg/día en monoterapia. Los pacientes que no alcanzaron su meta de LDL-C después de 4 y/o 9 semanas de tratamiento aleatorizado se cambiaron al doble de la dosis de atorvastatina.

ATOZET 10/10 fue significativamente más eficaz que la duplicación de la dosis de atorvastatina a 20 mg en la reducción adicional de C-Total, LDL-C, TG y no HDL-C. Los resultados para HDL-C entre los dos grupos de tratamiento no fueron significativamente diferentes (Ver la Tabla 3). Además, en la Semana 4 significativamente más pacientes que recibieron ATOZET 10/10 alcanzaron un valor de LDL-C $< 2,6$ mmol/L (< 100 mg/dL) en comparación con los que recibieron atorvastatina 20 mg, 12% versus 2%. Los niveles basales promedios de LDL-C en los pacientes que recibieron ATOZET 10/10 y atorvastatina 20 mg fueron 186 mg/dL y 187 mg/dL, respectivamente.

Tabla 3

Respuesta de ATOZET después de 4 semanas en pacientes con EAC o múltiples factores de riesgo cardiovasculares y LDL-C ≥ 130 mg/dl (% de cambio promedio* desde el valor basal[†])

Tratamiento (dosis diaria)	N	C-Total	LDL-C	HDL-C	TG ^a	No HDL-C
ATOZET 10/10	305	-17 [†]	-24 [†]	+2	-9 [†]	-22 [†]
Atorvastatina 20 mg	316	-6	-9	+1	-4	-8

^a Para triglicéridos, % de cambio del promedio desde el valor basal

[†] Los pacientes tratados con atorvastatina 10 mg, luego cambiaron a ATOZET 10/10 o aumentaron a atorvastatina 20 mg

[†] p $< 0,05$ para la diferencia con atorvastatina

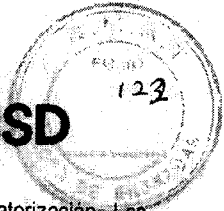
El estudio Titulación de Atorvastatina Versus Ezetimibe Añadida a Atorvastatina en Pacientes con Hipercolesterolemia (TEMPO), un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado, de 6 semanas de duración, incluyó 184 pacientes con un nivel de LDL $\geq 2,6$ mmol/L y $\leq 4,1$ mmol/L (≥ 100 mg/dL y ≤ 160 mg/dL) y en riesgo moderado-alto de enfermedad arterial coronaria

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Aljando Balonas
C.C. Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20112844-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



(EAC). Todos los pacientes recibieron atorvastatina 20 mg por un mínimo de 4 semanas antes de la aleatorización. Los pacientes que no estaban al nivel opcional NCEP ATP III para LDL-C (< 2,6 mmol/L [< 100 mg/dL]) fueron aleatorizados para recibir ezetimibe y atorvastatina administrados concomitantemente (equivalente a ATOZET 10/20) o atorvastatina 40 mg sola durante 6 semanas.

ATOZET 10/20 fue significativamente más eficaz que la duplicación de la dosis de atorvastatina a 40 mg en la reducción adicional de C-Total, LDL-C, Apo B y no HDL-C. Los resultados para HDL-C y TG entre los dos grupos de tratamiento no fueron significativamente diferentes (Ver la Tabla 4). Además, significativamente más pacientes que recibieron ATOZET 10/20 alcanzaron un valor de LDL-C < 2,6 mmol/L (<100 mg/dL) en comparación con los que recibieron atorvastatina 40 mg, 84% versus 49%.

Tabla 4
Respuesta de ATOZET en pacientes con hipercolesterolemia primaria
 (% de cambio promedio^a desde el valor basal sin tratar^b)

Tratamiento (dosis diaria)	N	C-Total	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG ^a	No HDL-C
ATOZET 10/20	92	-20 ^c	-31 ^c	-21 ^c	+3	-18	-27 ^c
Atorvastatina 40 mg	92	-7	-11	-8	+1	-6	-10

^a Para triglicéridos, % de cambio del promedio desde el valor basal
[†] Los pacientes tratados con atorvastatina 20 mg, luego cambiaron a ATOZET 10/20 o aumentaron a atorvastatina 40 mg
[‡] p < 0,05 para la diferencia con atorvastatina

El estudio Ezetimibe más Atorvastatina Versus Titulación de Atorvastatina en el Logro de Menores Metas de LDL-C en Pacientes Hipercolesterolémicos (EZ-PATH), un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado, de 6 semanas de duración, incluyó 556 pacientes con un nivel de LDL-C $\geq 1,8$ mmol/L y $\leq 4,1$ mmol/L (≥ 70 mg/dL y ≤ 160 mg/dL) y en alto riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC). Todos los pacientes recibieron atorvastatina 40 mg por un mínimo de 4 semanas antes de la aleatorización. Los pacientes que no estaban al nivel opcional NCEP ATP III para LDL-C < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) fueron aleatorizados para recibir Ezetimibe y atorvastatina administrados concomitantemente (equivalente a ATOZET 10/40) o atorvastatina 80 mg sola durante 6 semanas.

ATOZET 10/40 fue significativamente más eficaz que la duplicación de la dosis de atorvastatina a 80 mg en la reducción adicional de C-Total, LDL-C, Apo B, TG y no HDL-C. Los resultados para HDL-C entre los dos grupos de tratamiento no fueron significativamente diferentes (Ver la Tabla 5). Además, significativamente más pacientes que recibieron ATOZET 10/40 alcanzaron un valor de LDL-C < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) en comparación con los que recibieron atorvastatina 80 mg, 74% versus 32%.

ESV

[Signature]
 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

[Signature]
 Alejandro Balbas
 Co-Director Técnico
 MSD Argentina S.R.L.
 IF-2017-2011289-APN/DERM#ANMAT

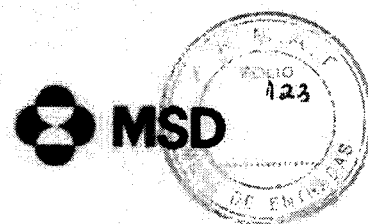


Tabla 5

**Respuesta de ATOZET en pacientes con hipercolesterolemia primaria
(% de cambio promedio^a desde el valor basal sin tratar^b)**

Tratamiento (dosis diaria)	N	C-Total	LDL-C	Apo B	HDL-C	TG ^a	No HDL-C
ATOZET 10/40	277	-17 ^c	-27 ^c	-18 ^c	0	-12 ^c	-23 ^c
Atorvastatina 80 mg	279	-7	-11	-8	-1	-6	-9

^a Para triglicéridos, % de cambio del promedio desde el valor basal

[†] Los pacientes tratados con atorvastatina 40 mg, luego cambiaron a ATOZET 10/40 o aumentaron a atorvastatina 80 mg

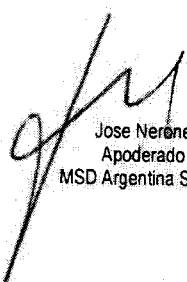
[‡] p < 0.05 para la diferencia con atorvastatina

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 8 semanas, 308 pacientes con hipercolesterolemia que ya recibían monoterapia con atorvastatina y que no estaban dentro de la meta de LDL-C (basada en el nivel basal de LDL-C y el estatus de riesgo de EAC) del Programa Educativo Nacional de Colesterol (NCEP) se distribuyeron aleatoriamente para recibir ezetimibe 10 mg o placebo además de su terapia actual con atorvastatina.

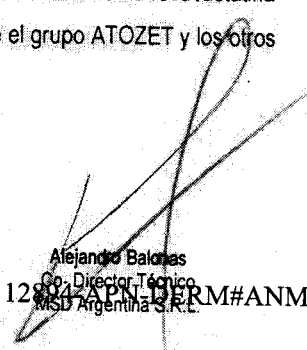
Entre los pacientes tratados con atorvastatina no dentro de la meta de LDL-C al nivel basal (~83%), significativamente más pacientes aleatorizados a ezetimibe administrado concomitantemente con atorvastatina lograron su meta de LDL-C en el punto final del estudio en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo administrado concomitantemente con atorvastatina, 72% vs. 27%. Ezetimibe añadido a la terapia con atorvastatina redujo el LDL-C significativamente más que el placebo añadido a la terapia con atorvastatina, 25% versus 4%. Además, ezetimibe añadido a la terapia con atorvastatina redujo significativamente el C-Total, Apo B y TG en comparación con placebo añadido a la terapia con atorvastatina.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado, de 12 semanas, de 2 fases, 1.539 pacientes de alto riesgo cardiovascular, con un nivel de LDL-C entre 100 y 160 mg/dL al nivel basal con atorvastatina 10 mg al día, fueron aleatorizados a uno de tres grupos de tratamiento: atorvastatina 20 mg, rosuvastatina 10 mg o ATOZET 10/10. Después de 6 semanas de tratamiento (fase I) siguiendo un esquema de asignación aleatoria establecido en el inicio de la Fase I, los pacientes que tomaron atorvastatina 20 mg, que no lograron alcanzar un nivel de LDL-C < 100 mg/dL se cambiaron a atorvastatina 40 mg o ATOZET 10/20 por 6 semanas (Fase II), y pacientes similares que tomaron rosuvastatina 10 mg durante la Fase I fueron cambiados a rosuvastatina 20 mg o a ATOZET 10/20 durante la Fase II. Las reducciones de LDL-C y las comparaciones entre el grupo ATOZET y los otros grupos de tratamiento estudiados se muestran en la Tabla 6.

ESV


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balones
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20112844-APN-DEPM#ANMAT



Tabla 6

Respuesta de ATOZET* en pacientes de alto riesgo con un nivel de LDL-C entre 100 y 160 mg/dL al nivel basal con atorvastatina 10 mg al día

Tratamiento	N	% de cambio desde el valor basal†					
		C-Total	LDL-C	Apo B	TG‡	HDL-C	No HDL-C
Fase I							
Cambio desde Atorvastatina 10 mg							
ATOZET 10/10	120	-13.5	-22.2	-11.3	-6.0	+0.6	-18.3
Atorvastatina 20 mg	480	-6.4§	-9.5§	-6.0†	-3.9	-1.1	-8.1§
Rosuvastatina 10 mg	939	-7.7§	-13.0§	-6.9#	-1.1	+1.1	-10.6§
Fase II							
Cambio desde Atorvastatina 20 mg							
ATOZET 10/20	124	-10.7	-17.4	-9.8	-5.9	+0.7	-15.1
Atorvastatina 40 mg	124	-3.8 ^P	-6.9 ^P	-5.4	-3.1	+1.7	-5.8 ^P
Cambio desde Rosuvastatina 10 mg							
ATOZET 10/20	231	-11.8	-17.1	-11.9	-10.2	+0.1	-16.2
Rosuvastatina 10 mg	205	-4.5 ^P	-7.5 ^P	-4.1 ^P	-3.2 ^P	+0.8	-6.4 ^P

* Ezetimibe coadministrado con atorvastatina equivalente a ATOZET 10/10 o 10/20

† Previsiones-M (basadas en el método de Huber; 95% IC y el valor de p se obtuvieron de ajustar un modelo de regresión robusta con términos para el tratamiento y el nivel basal)

‡ Se calcularon cambios porcentuales promedio geométricos desde el nivel basal en TG basados en back-transformación vía exponenciación del modelo basado en cuadrados mínimos (LS) y expresados como (media geométrica -1) multiplicado por 100

§ p <0.001 versus ATOZET 10/10

† p <0.01 versus ATOZET 10/10

P <0.05 versus ATOZET 10/10

^P p <0.001 versus ATOZET10/20

^S p <0.05 versus ATOZET10/20

La Tabla 6 no contiene datos que comparan los efectos de ATOZET 10/10 o 10/20 a dosis superiores a atorvastatina 40 mg o rosuvastatina 20 mg.

Ezetimibe

En dos estudios multicéntricos, doble ciegos, controlados con placebo, de 12 semanas en 1.719 pacientes con hipercolesterolemia primaria, Ezetimibe redujo significativamente el C-Total (-13%), LDL-C (-19%), Apo B (-14%), TG (-8%) y no HDL-C (-17%), y aumentó el HDL-C (+3%) en comparación con el placebo. La reducción de LDL-C fue consistente en subgrupos de edad, sexo y valor basal de LDL-C.

Atorvastatina

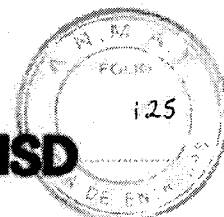
Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20112802-2017-APN-#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



En un estudio controlado con placebo, el Ensayo Anglo-Escandinavo de Desenlaces Cardiacos (ASCOT), el efecto de atorvastatina 10 mg sobre la enfermedad arterial coronaria fatal y no fatal se evaluó en 10.305 pacientes hipertensos, de 40 a 80 años de edad, con niveles de C-Total \leq 251 mg/dL (6,5 mmol/L) y al menos tres factores de riesgo cardiovasculares. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 3,3 años. Atorvastatina 10 mg redujo significativamente ($p = 0,0005$) la tasa de eventos coronarios (enfermedad arterial coronaria fatal [46 eventos en el grupo placebo versus 40 eventos en el grupo de atorvastatina] o IM no fatal [108 eventos en el grupo placebo versus 60 eventos en el grupo de atorvastatina]) en 36% (con base en la incidencia de 1,9% para atorvastatina versus 3,0% para placebo).

En un estudio controlado con placebo, el Estudio Cooperativo de Atorvastatina en Diabetes (CARDS), el efecto de atorvastatina 10 mg en los puntos finales de enfermedades cardiovasculares (ECV) se evaluó en 2.838 pacientes, de 40 a 75 años de edad, con diabetes tipo 2, uno o varios factores de riesgo cardiovasculares, LDL \leq 160 mg/dL y TG \leq 600 mg/dL. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 3,9 años. Atorvastatina 10 mg redujo significativamente ($p < 0,05$) la tasa de eventos cardiovasculares mayores (ECVM) en 37%, el riesgo de ACV en 48% y el riesgo de IM en 42%.

Prevención de la Enfermedad Cardiovascular

En un estudio de ezetimibe/simvastatina, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con control activo, 18.144 pacientes fueron reclutados dentro de 10 días de hospitalización por síndrome coronario agudo (SCA, ya sea infarto agudo de miocardio [IM] o angina inestable [AI]). Todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una relación 1:1 para recibir ezetimibe/simvastatina 10/40 mg ($n = 9.067$) o simvastatina 40 mg ($n = 9.077$) y fueron seguidos durante una media de 6,0 años.

Los pacientes tenían una edad media de 63,6 años; 76% eran hombres, 84% eran de raza caucásica y 27% eran diabéticos. El valor promedio de LDL-C al momento del evento calificador del estudio fue de 80 mg/dL (2,1 mmol/L) para los que estaban con terapia hipolipemiente ($n = 6.390$) y 101 mg/dL (2,6 mmol/L) para los que no estaban bajo terapia hipolipemiente previamente ($n = 11.594$). Antes de la hospitalización por el evento calificador de SCA, 34% de los pacientes estaban en tratamiento con estatinas. A un año, el valor promedio de LDL-C en los pacientes que continuaron con el tratamiento fue 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) para el grupo de ezetimibe/simvastatina y 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) para el grupo con simvastatina en monoterapia.

El objetivo primario compuesto consistió en un compuesto de eventos de muerte de causa cardiovascular, eventos coronarios mayores (ECM; definidos como infarto de miocardio no fatal, angina inestable documentada que requiere hospitalización o cualquier procedimiento de revascularización coronaria realizado por lo menos 30 días después de la asignación aleatoria al tratamiento) y ACV no fatal. El estudio demostró que el tratamiento con ezetimibe/simvastatina proporciona beneficio adicional en la reducción del punto final primario compuesto de muerte de causa cardiovascular, ECM y ACV no fatal en comparación con simvastatina sola (reducción del riesgo relativo de 6,4%, $p = 0,016$). El objetivo primario ocurrió en 2.572 de 9.067 pacientes (tasa de 32,72% de Kaplan-Meier [KM] a 7 años) en el grupo de ezetimibe/simvastatina y 2.742 de 9.077 pacientes (tasa KM de

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20112867-APN/DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO

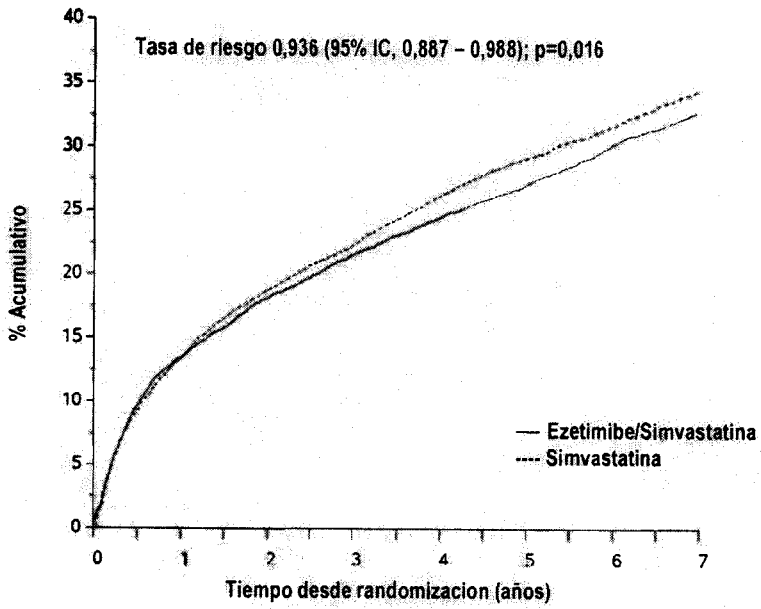


34,67% a 7 años) en el grupo de simvastatina sola (ver la Figura 1 y la Tabla 7). Se espera que este beneficio adicional sea similar con la administración concomitante de ezetimibe y atorvastatina.

El efecto del tratamiento con ezetimibe/simvastatina fue generalmente consistente con los resultados globales para muchos subgrupos, incluyendo sexo, edad, raza, historia clínica de diabetes mellitus, niveles basales de lípidos, tratamiento previo con estatinas, accidente cerebrovascular previo e hipertensión (Ver Figura 2).

Figura 1

Efecto de ezetimibe/simvastatina en el objetivo primario compuesto de muerte de causa cardiovascular, evento coronario mayor, o accidente cerebrovascular no fatal



Sujetos en riesgo								
Ezetimibe/Simvastatina	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatina	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

ESV

[Signature]
 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

[Signature]
 Alejandro Balonas
 Co. Director Técnico
 MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20112884-APN/DERM#ANMAT

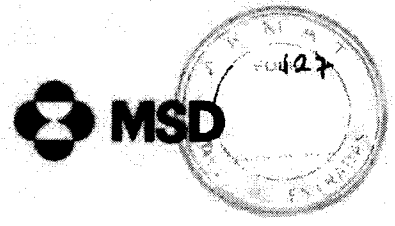
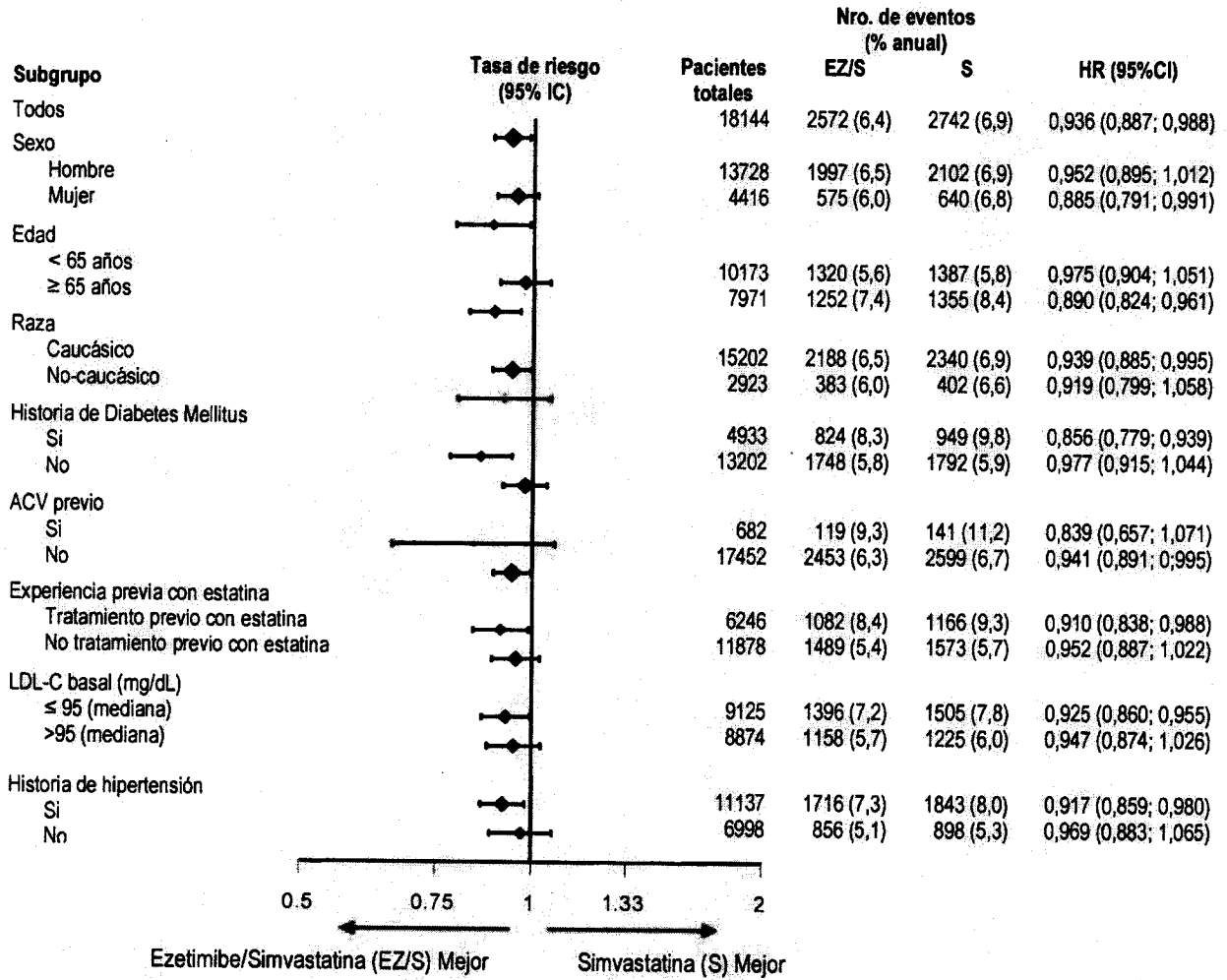
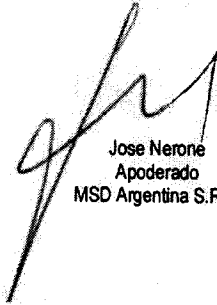


Figura 2

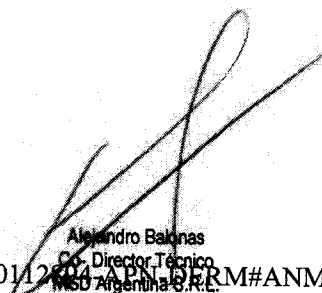
Análisis por subgrupos de objetivo primario compuesto de muerte de causa cardiovascular, evento coronario mayor o accidente cerebrovascular no fatal



ESV


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


 Alejandro Balonas
 CC Director Técnico
 MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20112600-APN#ANMAT

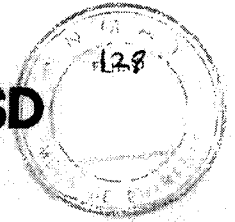


Tabla 7

Eventos vasculares mayores por grupo de tratamiento en todos los pacientes aleatorizados en IMPROVE-IT

Resultado	Ezetimibe/Simvastatina		Simvastatina		Porcentaje (95% IC)	Valor-p
	10/40 mg*		40 mg†			
	(N = 9067)		(N = 9077)			
	n	K-M % ‡	N	K-M % ‡		
Objetivo primario compuesto						
(Muerte de causa cardiovascular, ECM y						
ACV no fatal)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Componentes del objetivo primario compuesto y objetivos de seguridad seleccionados (primeras apariciones del evento especificado en cualquier momento)						
Muerte de causa cardiovascular	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Evento coronario mayor:						
IM no-fatal	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Angina inestable que requiere hospitalización	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Revascularización coronaria luego de 30 días	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Accidente cerebrovascular no-fatal	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010

* 6% se les aumenta la dosis a ezetimibe/simvastatina 10/80 mg.

† 27% se les aumenta la dosis a simvastatina 80 mg.

‡ Estimación de Kaplan-Meier a los 7 años.

En el Estudio Tratamiento de Nuevas Dianas (TNT), el efecto de atorvastatina 80 mg/día versus atorvastatina 10 mg/día en la reducción de eventos cardiovasculares se evaluó en 10.001 pacientes con evidencia clínica de EAC y un nivel de LDL-C < 130 mg/dL mientras recibían atorvastatina 10 mg. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 4,9 años. Atorvastatina 80 mg redujo significativamente ($p \leq 0,05$) la tasa de ECVm en 22%, IM no fatal no relacionado con un procedimiento en 22%, ictus fatal y no fatal en 25%, revascularización coronaria en 28%, angina pectoris en 12% y hospitalización por insuficiencia cardíaca en 26%.

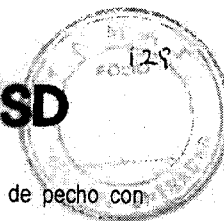
En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, Reducción de la Isquemia Miocárdica con Reducción Intensiva de Colesterol (MIRACL), pacientes con un síndrome coronario agudo (IM de onda no Q o angina inestable) fueron aleatorizados para recibir atorvastatina 80 mg/día ($n = 1.538$) o placebo ($n = 1.548$). El tratamiento se inició durante la fase aguda después del ingreso hospitalario y se prolongó por un periodo de 16 semanas. La administración de atorvastatina 80 mg/día produjo una reducción de 16% ($p = 0,048$) en el riesgo del punto final primario combinado, que se define como muerte por cualquier causa, IM no fatal, paro cardíaco resucitado o angina de pecho con evidencia de isquemia miocárdica que requirió

ESV
Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Socio Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20112588-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



hospitalización. Esto se basó principalmente en una reducción de 26% en la rehospitalización por angina de pecho con evidencia de isquemia miocárdica ($p = 0,018$).

En el Estudio de Disminución Incremental en Puntos Finales por Reducción Intensiva de Lípidos (IDEAL), el tratamiento con atorvastatina 80 mg/día se comparó con el tratamiento con simvastatina 20-40 mg/día en 8.888 pacientes de hasta 80 años de edad con historia de EAC para evaluar si se podría alcanzar una reducción en el riesgo CV. En este ensayo de punto final, aleatorizado, prospectivo, abierto, ciego, los pacientes, 76% de los cuales estaban bajo tratamiento con estatinas en la aleatorización, fueron seguidos durante una media de 4,8 años. No hubo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento para la tasa de primer evento coronario mayor (EAC fatal, IM no fatal y paro cardíaco resucitado): 411 (9,3%) en el grupo de atorvastatina 80 mg/día versus 463 (10,4%) en el grupo de simvastatina 20-40 mg/día o para la mortalidad por cualquier causa: 366 (8,2%) en el grupo de atorvastatina versus 80 mg/día 374 (8,4%) en el grupo de simvastatina 20-40 mg/día. Las proporciones de sujetos que experimentaron muerte CV o no CV fueron similares en el grupo de atorvastatina 80 mg y el grupo de simvastatina 20-40 mg.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica (HFHo)

Se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado, de 12 semanas en pacientes con un diagnóstico clínico y/o genotípico de HFHo. Se analizaron los datos de un subgrupo de pacientes ($n = 36$) que recibían atorvastatina 40 mg al nivel basal. El aumento de la dosis de atorvastatina de 40 a 80 mg ($n = 12$) produjo una reducción de LDL-C de 2% respecto del valor basal con atorvastatina 40 mg. La administración concomitante de Ezetimibe y atorvastatina equivalente a ATOZET (dosis de 10/40 y 10/80 combinadas, $n = 24$), produjo una reducción de LDL-C de 19% respecto del valor basal con atorvastatina 40 mg. En los pacientes tratados concomitantemente con Ezetimibe y atorvastatina equivalente a ATOZET (10/80, $n = 12$) se observó una reducción de LDL-C de 25% respecto al valor basal con atorvastatina 40 mg.

Después de completar el estudio de 12 semanas, los pacientes elegibles ($n = 35$), que estaban recibiendo atorvastatina 40 mg al nivel basal, fueron asignados a ezetimibe y atorvastatina administradas concomitantemente equivalente a ATOZET 10/40 hasta por 24 meses adicionales. Después de al menos 4 semanas de tratamiento, la dosis de atorvastatina se podía duplicar hasta una dosis máxima de 80 mg. Al final de los 24 meses, ATOZET (dosis 10/40 y 10/80 combinadas) produjo una reducción de LDL-C que era consistente con la observada en el estudio de 12 semanas.

SOBREDOSIS

ATOZET

No se puede recomendar un tratamiento específico de la sobredosis con ATOZET. En caso de una sobredosis se deben aplicar medidas sintomáticas y de soporte.

Ezetimibe

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-2011287-APN-DERM#ANMAT

Miguelo Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



En estudios clínicos, la administración de ezetimibe, 50 mg/día a 15 sujetos sanos hasta por 14 días, 40 mg/día a 18 pacientes con hiperlipidemia primaria hasta por 56 días y 40 mg/día a 27 pacientes con sitosterolemia homocigotos por 26 semanas, fue generalmente bien tolerada.

Se han reportado unos pocos casos de sobredosis; la mayoría no se han asociado con reacciones adversas. Las reacciones adversas reportadas no han sido serias.

Atorvastatina

Debido a la unión extensa de la droga a las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis mejore significativamente la depuración 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, 0800-444-8694

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

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura por debajo 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

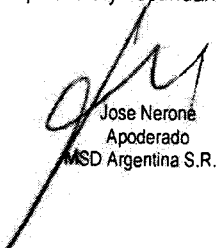
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.020

Fabricado por: **MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC**, PRIDCO Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771 - ESTADOS UNIDOS

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Empaque primario y secundario en: **Merck Sharp & Dohme B.V.**, Waarderweg 39, Haarlem 2031 BN - HOLANDA

ESV

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20112894-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO

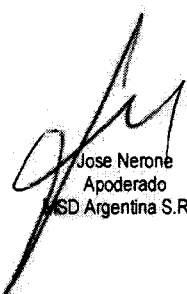


Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

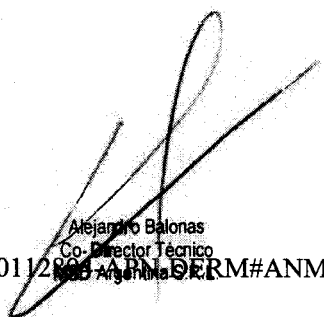
Última Revisión ANMAT:

S-CCDS-MK0653C-T-042017

ESV


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20112804-APN-DE-#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-20112894-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 13 de Septiembre de 2017

Referencia: 7454-17-9 PROSPECTO ATOZET 58020

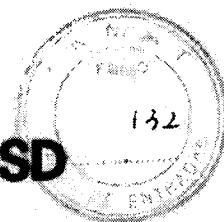
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.13 16:23:18 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.13 16:23:18 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACION PARA EL PACIENTE

ATOZET®

Ezetimibe/Atorvastatina

10/10 mg – 10/20 mg – 10/40 mg – 10/80 mg

Comprimidos Recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Lea atentamente esta información antes de empezar a tomar la medicina, incluso si sólo ha renovado su receta. Parte de la información puede haber cambiado. También debe leer toda la información suministrada con otros medicamentos que está tomando actualmente.

Recuerde que su médico ha prescrito este medicamento sólo para usted. No se lo dé a nadie más.

¿Por qué mi médico me prescribió ATOZET?

Su médico le ha recetado ATOZET para reducir la cantidad de colesterol y triglicéridos en su sangre. El colesterol es una de varias sustancias grasas que se encuentran en el torrente sanguíneo. Su colesterol total se compone principalmente de colesterol LDL y colesterol HDL.

El colesterol LDL es a menudo llamado colesterol "malo" porque puede acumularse en las paredes de las arterias formando placas. Con el tiempo, esta acumulación de placa puede generar un estrechamiento de las arterias. Este estrechamiento puede reducir o bloquear el flujo sanguíneo a los órganos vitales, tales como el corazón y el cerebro. Este bloqueo del flujo sanguíneo puede provocar un ataque al corazón o un accidente cerebrovascular.

El colesterol HDL es a menudo llamado colesterol "bueno" porque ayuda a impedir que el colesterol malo se acumule en las arterias y además protege contra las enfermedades del corazón.

Los triglicéridos son otro tipo de grasa en la sangre que pueden aumentar el riesgo de enfermedades del corazón.

Si usted tiene una enfermedad cardíaca, ATOZET reduce el riesgo de ataques al corazón, de accidentes cerebrovasculares, de cirugía para aumentar el flujo sanguíneo al corazón o de hospitalización por dolor en el pecho.

¿Cómo se puede tratar el colesterol alto?

El colesterol alto puede ser tratado principalmente de dos maneras:

Cambios de estilo de vida - Incluyendo una dieta baja en colesterol, aumento de la actividad física y control del peso

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

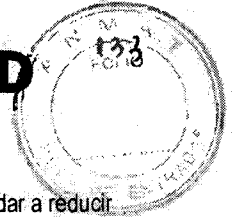
C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20113065-APN-DEPM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



MSD



Medicación - Los medicamentos para bajar el colesterol se utilizan junto con los cambios de estilo de vida para ayudar a reducir el colesterol. Su médico le ha recetado ATOZET para ayudar a reducir su colesterol.

¿CÓMO DEBO TOMAR ATOZET?

- Tome un comprimido de ATOZET 10/10, 10/20, 10/40 o 10/80 por vía oral cada día, a cualquier momento del día.
- Puede tomar ATOZET con o sin alimentos.
- Si su médico le ha recetado ATOZET junto con colestiramina (un secuestrante de ácidos biliares) o cualquier otro secuestrante de ácidos biliares, ATOZET se debe tomar al menos 2 horas antes o 4 horas después de tomar el secuestrante de ácidos biliares.
- ATOZET se debe tomar siguiendo las indicaciones de su médico. Continúe tomando sus otros medicamentos para bajar el colesterol a menos que su médico le indique que los suspenda.

¿Qué debo hacer en caso de una sobredosis?

Tome ATOZET sólo como se lo indicó su médico. Si toma más ATOZET del prescrito, comuníquese con su médico o farmacéutico inmediatamente.

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, 0800-444-8694

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

¿Qué debo hacer si me olvido una dosis?

Trate de tomar ATOZET como le fue prescrito. Sin embargo, si usted olvida una dosis, límitese a reanudar el régimen habitual de un comprimido al día.

¿QUÉ DEBO SABER ANTES DE TOMAR ATOZET?

Es importante que continúe tomando ATOZET diariamente como le fue prescrito por su médico.

Incluso si usted está tomando medicamentos para tratar el colesterol alto, es importante medir su colesterol con regularidad. También debe conocer sus niveles y metas de colesterol.

¿Quién no debe tomar ATOZET?

No tome ATOZET si usted:

- Es hipersensible (alérgico) a ezetimibe, atorvastatina o a cualquiera de los otros componentes de ATOZET comprimidos
- Tiene una enfermedad hepática activa
- Si está embarazada o amamantando

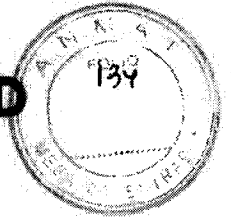
ESN

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20113016-APN-DEPM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



¿Qué le debo decir a mi médico antes y mientras estoy tomando ATOZET?

- **Alergia o problema médico:** Informe a su médico (o farmacéutico) sobre cualquier condición médica (incluyendo una enfermedad hepática o problemas en el hígado) que tiene o ha tenido y acerca de cualquier alergia.
- **Alcohol:** Informe a su médico si usted consume cantidades importantes de alcohol o tiene antecedentes de enfermedad hepática.

Usted puede obtener más información de su médico o farmacéutico, que tienen información más detallada.

Embarazo

No use ATOZET si está embarazada, tratando de quedar embarazada o sospecha que está embarazada. Si queda embarazada mientras toma ATOZET, deje de tomarlo y contacte a su médico inmediatamente.

Lactancia

No use ATOZET si está amamantando.

Niños

ATOZET no se recomienda en niños.

Ancianos

No hay precauciones especiales.

¿Puedo tomar ATOZET con otros medicamentos, suplementos dietéticos, productos herbales o alimentos?

Dígale a su médico sobre todos los medicamentos que está tomando o planea tomar, incluyendo medicamentos con y sin receta, vitaminas y suplementos herbales.

Es especialmente importante que informe a su médico si usted toma alguno de los siguientes productos:

- Ciclosporina (un medicamento de uso frecuente en pacientes con trasplante de órganos)
- Eritromicina, claritromicina, ácido fusídico o rifampicina (medicamentos para infecciones bacterianas)
- Algunos bloqueadores de los canales de calcio utilizados para la angina de pecho o la presión arterial alta, por ejemplo, amlodipina y diltiazem
- Inhibidores de la proteasa del VIH (medicamentos para el SIDA)
- Anticonceptivos orales (medicamentos para la prevención del embarazo)
- Antiácidos (productos para la indigestión que contienen aluminio o magnesio)
- Cimetidina (usada para la acidez estomacal y úlceras pépticas)
- Agentes antivirales de la Hepatitis C como boceprevir, telaprevir, elbasvir, o grazoprevir (utilizados para tratar la infección

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
CP Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20113063-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



por virus de la hepatitis C)

- Medicamentos tales como:
 - Ketoconazol o itraconazol (medicamentos para infecciones por hongos)
 - Fibratos, colestipol, colestiramina (medicamentos para reducir el colesterol)
 - Digoxina (un medicamento para regular el ritmo cardíaco)
 - Warfarina o fluindiona (medicamentos para prevenir los coágulos de sangre)

¿Puedo conducir u operar maquinaria durante el uso de ATOZET?

Se han reportado efectos secundarios con ATOZET que pueden afectar su capacidad para conducir u operar maquinaria. Las respuestas individuales a ATOZET pueden variar (Ver **¿Qué efectos adversos puede tener ATOZET?**)

¿Qué efectos adversos puede tener ATOZET?

Cualquier medicamento puede tener efectos adversos o no deseados, llamados efectos secundarios.

En estudios clínicos, ATOZET fue generalmente bien tolerado. Los efectos secundarios fueron generalmente leves, temporales y similares en tipo y frecuencia a los efectos secundarios en los pacientes que recibieron ezetimibe solo o atorvastatina sola.

Se han reportado los siguientes efectos secundarios frecuentes: diarrea y dolores musculares.

Se han reportado los siguientes efectos secundarios infrecuentes: gripe; depresión; problemas para dormir; desorden del sueño; mareos, dolor de cabeza; perturbación del gusto; sensación de hormigueo; latido cardíaco lento; sofocos; dificultad para respirar; malestar, hinchazón, dolor abdominal (incluyendo abdomen superior e inferior); estreñimiento; indigestión; flatulencia; evacuaciones frecuentes; inflamación del estómago; náuseas; malestar estomacal; acné; ronchas; dolor en las articulaciones; dolor de espalda; cansancio, espasmos o debilidad muscular; dolor en las extremidades; debilidad inusual; sensación de cansancio; sensación de malestar general; inflamación especialmente en los tobillos (edema); acumulación de fluido; elevaciones en los análisis de sangre de la función muscular (CK) o hepática; aumento de peso.

Además, también se han reportado los siguientes efectos adversos en las personas que toman comprimidos de ATOZET o ezetimibe o atorvastatina:

- Reacciones alérgicas incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar (que puede requerir tratamiento inmediato), erupción cutánea y urticaria; erupción roja elevada, a veces con lesiones en forma de diana; enfermedad grave con descamación severa e hinchazón de la piel, ampollas de la piel, boca, ojos, genitales y fiebre; erupción cutánea con manchas rosadas y rojas especialmente en las palmas de las manos o en las plantas de los pies, que se pueden ampollar; sangrado inesperado o moretones; lesión del tendón; dolor, sensibilidad o debilidad muscular (que en casos muy raros puede no desaparecer después de la suspensión de ATOZET); cansancio inusual; alteraciones en algunas pruebas de laboratorio de sangre y orina; problemas hepáticos; inflamación del páncreas; cálculos biliares;

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-20113036-APN-DERM#ANMAT

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



inflamación de la vesícula biliar; vómitos; tos; ardor de estómago; dolor de cuello; disminución del apetito; pérdida del apetito; dolor en el pecho; dolor; presión arterial alta; inflamación de las fosas nasales; dolor en la garganta; sangrado por la nariz; pesadillas; reducción de la sensibilidad al dolor o al tacto; boca seca; pérdida de memoria; confusión; zumbido en los oídos y/o la cabeza; eructos; erupciones en la piel y picazón; pérdida de cabello; fiebre; visión borrosa; alteración visual; pérdida de la audición; ginecomastia (agrandamiento de mamas en hombres y mujeres).

Se han reportado las siguientes reacciones adversas con algunas estatinas (medicamentos del mismo tipo):

- disfunción sexual
- depresión
- problemas respiratorios incluyendo tos persistente y/o dificultad para respirar o fiebre
- diabetes (esto es más probable si usted tiene altos niveles de azúcares y grasas en su sangre, tiene sobrepeso y tiene presión arterial alta). Su médico le supervisará mientras toma este medicamento.

Contacte a su médico inmediatamente si usted experimenta dolor, sensibilidad, o debilidad muscular inexplicable y en particular, si al mismo tiempo, no se siente bien o si tiene temperatura alta mientras toma o después de que su médico le haya aconsejado que deje de tomar ATOZET. Esto se debe a que, en raras ocasiones, los problemas musculares pueden ser serios, incluyendo la degradación muscular que genera daño a los riñones.

Hable con su médico cada vez que tenga un problema médico que usted piensa que puede estar relacionado con ATOZET.

Si su médico le receta ATOZET, debe indicar análisis de sangre para comprobar el estado de su hígado antes de empezar a tomar ATOZET y si tiene algún síntoma de problemas de hígado, mientras está tomando ATOZET. Llame a su médico de inmediato si usted tiene los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

- Sensación de cansancio o debilidad
- Pérdida de apetito
- Dolor abdominal superior
- Orina oscura
- Coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos

Pídale a su médico o farmacéutico más información. Ambos tienen una lista más completa de efectos secundarios. Informe a su médico o farmacéutico con prontitud sobre estos u otros síntomas inusuales.

¿Qué es ATOZET?

ATOZET es un comprimido recubierto que está disponible en cuatro concentraciones:

- ATOZET 10/10 (ezetimibe 10 mg/atorvastatina 10 mg)
- ATOZET 10/20 (ezetimibe 10 mg/atorvastatina 20 mg)

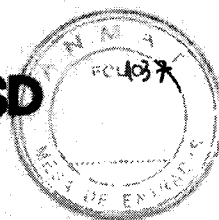
Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

IF-2017-20113067-APN-DE#ANMAT

Alfredo Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



- ATOZET 10/40 (ezetimibe 10 mg/atorvastatina 40 mg)
- ATOZET 10/80 (ezetimibe 10 mg/atorvastatina 80 mg)

Además, ATOZET contiene los siguientes componentes inactivos: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Povidona; Lauril sulfato de sodio; Estearato de magnesio; Hidroxipropil celulosa; Polisorbato 80; Carbonato de calcio; Dioxido de silicio coloidal; Opadry® Blanco (YS-1-7040).

ATOZET es un medicamento utilizado para bajar los niveles de colesterol total, colesterol LDL (colesterol malo) y sustancias grasas llamadas triglicéridos en la sangre. Además, ATOZET eleva los niveles de colesterol HDL (colesterol bueno). Se utiliza para los pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol con dieta solamente. Usted debe permanecer bajo una dieta para bajar el colesterol mientras esté tomando este medicamento.

ATOZET funciona para reducir el colesterol de dos maneras. Reduce el colesterol absorbido en el tracto digestivo, así como el colesterol que el cuerpo produce por si mismo. ATOZET no ayuda a perder peso.

¿Cuánto durará mi medicamento?

No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

¿Cómo debo guardar ATOZET?

Conservar a temperatura por debajo 30°C.

¿Cómo puedo saber más acerca de ATOZET y mi condición?

Usted puede obtener más información a su médico o farmacéutico.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.020

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20113016-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Fabricado por: **MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC**, PRIDCO Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771 - ESTADOS UNIDOS
INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Empaque primario y secundario en: **Merck Sharp & Dohme B.V.**, Waarderweg 39, Haarlem 2031 BN - HOLANDA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

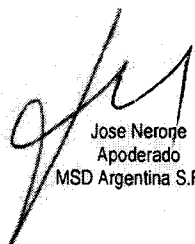
Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

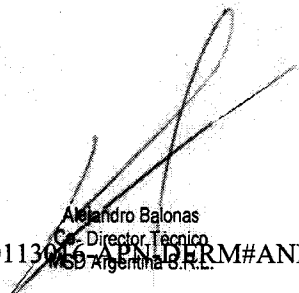
Este prospecto se revisó por última vez:

S-CCPPI-MK0653C-T-042017

ESN


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Caj. Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20113046-APN/DERM#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-20113016-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 13 de Septiembre de 2017

Referencia: 7454-17-9 INFORMACION PACIENTE ATOZET 58020

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.13 16:23:45 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.13 16:23:45 -03'00'