



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº — **10338**

BUENOS AIRES, **15 SEP 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008792-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZARATOR PLUS / ATORVASTATINA - EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ATORVASTATINA 10 mg - EZETIMIBE 10 mg; ATORVASTATINA 20 mg - EZETIMIBE 10 mg; aprobada por Certificado Nº 55.296.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

VP
ESV
7



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° — 10338

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZARATOR PLUS / ATORVASTATINA - EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ATORVASTATINA 10 mg - EZETIMIBE 10 mg; ATORVASTATINA 20 mg - EZETIMIBE 10 mg; aprobada por Certificado N° 55.296 y Disposición N° 6337/09, propiedad de la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., cuyos textos constan de fojas 137 a

40
ESV



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° = 10338

181, para los prospectos y de fojas 183 a 197, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6337/09 los prospectos autorizados por las fojas 137 a 151 y la información para el paciente autorizada por las fojas 183 a 187, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.296 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008792-16-0

DISPOSICIÓN N°

Jfs

= 10338

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **10338** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.296 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ZARATOR PLUS / ATORVASTATINA - EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ATORVASTATINA 10 mg - EZETIMIBE 10 mg; ATORVASTATINA 20 mg - EZETIMIBE 10 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6337/09.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005140-09-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 6337/09.	Prospectos de fs. 137 a 181, corresponde desglosar de fs. 137 a 151. Información para el paciente de fs. 183 a 197, corresponde desglosar de fs. 183 a 187.-

UP OK

↑

ESV



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.296 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....
5 SEP 2016

Expediente N° 1-0047-0000-008792-16-0

DISPOSICIÓN N° **-10338**

Jfs


Dr. ROBERTO LEÁN
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP

CSV



Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZARATOR PLUS, Atorvastatina/Ezetimibe, Comprimidos

- 10338

ZARATOR PLUS
Atorvastatina 10 mg – Ezetimibe 10 mg
Atorvastatina 20 mg – Ezetimibe 10 mg
Comprimidos

15 SEP 2016

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera.
Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros.
Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto colateral que no esté documentado en este prospecto, por favor hacerlo saber a su médico.

Contenido del prospecto

1. Qué es ZARATOR PLUS y para qué se utiliza
2. Antes de usar ZARATOR PLUS
3. Cómo tomar ZARATOR PLUS
4. Cuáles son los posibles efectos adversos de ZARATOR PLUS
5. Conservación de ZARATOR PLUS
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ZARATOR PLUS y para qué se utiliza

ZARATOR PLUS es un medicamento de venta bajo receta para la reducción del colesterol. Junto con el plan de alimentación y actividad física, ZARATOR PLUS, disminuye el colesterol total y el colesterol-LDL (el colesterol "malo") y aumenta el colesterol-HDL (el colesterol "bueno").

ZARATOR PLUS contiene dos principios activos. La Atorvastatina es un medicamento del grupo de las estatinas que actúa bloqueando una enzima del hígado para que se fabrique menos colesterol y aumenta, por otro lado, la captación y degradación del colesterol que ya está presente en la sangre. El Ezetimibe impide la absorción intestinal del colesterol. La combinación de estos distintos mecanismos brinda una reducción del colesterol complementaria.

Lab. ELEA SACIFYA
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Lab. ELEA SACIFYA
Dra. Yvonne M. Durán
Farmacéutica
Coordinadora Técnica
I.N. 15.693

Página 1 de 5

ESV

PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZARATOR PLUS, Atorvastatina/Ezetimibe, Comprimidos

0330

Se utiliza, entonces, para el tratamiento de:

- El aumento del colesterol en sangre (hipercolesterolemia) de tipo primaria, familiar y no familiar.
- El aumento de los triglicéridos (otro tipo de grasa) en sangre (hipertrigliceridemia o hiperlipidemia mixta).
- Para reducir el riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica como el infarto de corazón y de cerebro, en personas que tienen un riesgo incrementado de padecer estos inconvenientes.

¿Qué debe conocer sobre el colesterol?

El colesterol es una sustancia grasa que normalmente se encuentra presente en la circulación sanguínea. Como participa en la formación de vitaminas, hormonas, sales biliares y otras sustancias, su organismo necesita una cierta cantidad de colesterol para funcionar correctamente. Pero un nivel alto de colesterol puede provocar problemas de salud. El colesterol-LDL es llamado colesterol "malo" debido a que si usted tiene demasiado en la circulación sanguínea puede convertirse en un problema para su salud y provocar enfermedades potencialmente graves. Existen ciertos factores comunes de riesgo para la salud cardiovascular, tales como la diabetes, la presión arterial alta, el hábito de fumar, la obesidad, los antecedentes familiares de enfermedades cardíacas precoces y la edad, que pueden hacer que el control de su colesterol sea aun más importante.

Sobre la aterosclerosis

La aterosclerosis es una condición que se genera con el transcurso del tiempo y por la multiplicidad de factores de riesgo en la cual se va formando progresivamente una placa en las arterias que las obstruye dificultando el paso de la sangre. Una de las causas principales son los niveles altos de colesterol-LDL.

2. Antes de usar ZARATOR PLUS.

No debe tomar ZARATOR PLUS

- Si es alérgico a la Atorvastatina, al Ezetimibe o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- En caso de embarazo. Si Ud. toma ZARATOR PLUS y queda embarazada, suspenda inmediatamente este medicamento y consulte con su médico.
- Si está amamantando. ZARATOR PLUS podría pasar a la leche materna.

Lab. ELEA SAGIFyA
Dra. María Bernáda Belay
APODERADA
D.N.I. 25378.925

Lab. ELEA SAGIFyA
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
S.A. - Dirección Clínica
R.T.N. 15.693

ESV



Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZARATOR PLUS, Atorvastatina/Ezetimibe, Comprimidos

10338

- Si tiene un problema severo en el funcionamiento del riñón.
- Si presenta una enfermedad aguda en el hígado o tiene elevaciones sostenidas de las transaminasas hepáticas (enzimas del hígado).

Tenga especial cuidado con ZARATOR PLUS

Consulte a su médico antes de empezar a tomar ZARATOR PLUS.

A continuación se citan razones por las que ZARATOR PLUS puede no ser adecuado para usted. Si usted se encuentra en alguno de estos casos, informe a su médico antes de tomar este medicamento:

- Si padece alguna enfermedad en los músculos con dolor o debilidad.
- Si piensa que puede estar embarazada o planea estarlo en el corto / mediano plazo.
- Si padece de problemas hepáticos y/o renales.
- Si toma algún medicamento, incluidos los medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos dietarios. El riesgo de problemas musculares aumenta con la administración concurrente de ciclosporina (utilizado para el sistema inmune), fibratos (utilizados para la elevación de triglicéridos, niacina (se usa también para el colesterol elevado), eritromicina (es un antibiótico) y medicamentos para el tratamiento de los hongos.

Cuando se toma ZARATOR PLUS junto con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio) las concentraciones de la Atorvastatina pueden disminuir.

3. Como tomar ZARATOR PLUS

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

ZARATOR PLUS debe tomarse una sola vez por día, con o sin alimentos. Trate de tomarlo a la misma hora todos los días; puede ser más fácil recordarlo.

Debe continuar con el plan de alimentación sugerido por su médico durante el tratamiento con ZARATOR PLUS.

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

ESN



Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZARATOR PLUS, Atorvastatina/Ezetimibe, Comprimidos

- 10338

La dosis inicial suele estar en 10/20 miligramos por día. Se puede considerar iniciar el tratamiento con dosis menores (10/10 miligramos por día) en aquellas personas donde se necesite una disminución menos enérgica del colesterol-LDL.

Debe continuar tomando ZARATOR PLUS a menos que su médico le indique que debe suspenderlo.

Si toma más ZARATOR PLUS del que debe

Si usted toma más dosis de ZARATOR PLUS que las indicadas, contacte inmediatamente con su médico, vaya a un centro de atención médica inmediata o consulte con un centro de atención toxicológica (ver cuerpo principal del prospecto).

4. Cuáles son los posibles efectos adversos de ZARATOR PLUS

Al igual que todos los medicamentos, ZARATOR PLUS puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos son generalmente de intensidad leve a moderada y pasajeras.

Los más comunes son: constipación, dispepsia, dolor abdominal y flatulencias.

Si usted experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, deje de utilizar el medicamento y consulte con su médico:

Dolor, aumento de la sensibilidad en los músculos o debilidad muscular que no se puede explicar por otras causas (por ejemplo traumatismos, actividad física, etc.). Si lo anterior, cursa con fiebre consulte con su médico rápidamente puesto que pueden ser los primeros signos de un problema muscular raro que puede afectar a su riñón.

Dolor en los hombros y/o en la región glútea con elevación de enzimas musculares en el laboratorio (llamada CPK). Esto puede deberse a un trastorno raro denominado miopatía necrotizante inmunomediada.

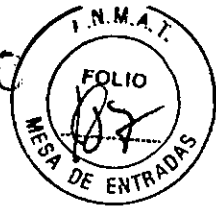
Síntomas de problemas hepáticos como sentirse extremadamente cansado, con pérdida de apetito, dolor en la parte superior del abdomen (por encima de la región del ombligo), orina de color oscuro y coloración amarillenta de la piel y de los ojos.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Lab. ELEA SACI S.A.
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Lab. ELEA SACI S.A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.673

-10330



Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZARATOR PLUS, Atorvastatina/Ezetimibe, Comprimidos

5. Conservación de ZARATOR PLUS

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original a temperatura entre 15 y 30°C.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ZARATOR PLUS

Los principios activos son Atorvastatina y Ezetimibe.

Presentaciones de ZARATOR PLUS

ZARATOR PLUS 10/10 envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos de Atorvastatina 10 miligramos y Ezetimibe 10 miligramos.

ZARATOR PLUS 20/10 envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos de Atorvastatina 20 miligramos y Ezetimibe 10 miligramos.

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

MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL

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> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.


Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.296

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A., Sanabria 2353, CABA.

Dir. Tec.: Fernando G. Toneguzzo, Farmacéutico.


Lab. ELEA SACIFyA
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925


Lab. ELEA SACIFyA
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

1033



Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO
ZARATOR PLUS, Atorvastatina/ Ezetimibe, Comprimidos

ZARATOR PLUS
Atorvastatina 10 mg – Ezetimibe 10 mg
Atorvastatina 20 mg – Ezetimibe 10 mg
Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula:

Cada comprimido de ZARATOR PLUS, Atorvastatina 10 mg - Ezetimibe 10 mg, contiene:
Atorvastatina (como Atorvastatina Cálcica) 10,00 mg; Ezetimibe 10,00 mg; Carbonato de calcio 33,00 mg; Celulosa microcristalina 49,25 mg; Lactosa 32,80 mg; Croscarmelosa Sódica 9,00 mg; Polisorbato 80 0,60 mg; Hidroxipropilcelulosa 3,00 mg; Lauril Sulfato de Sodio 0,75 mg; Estearato de magnesio 0,75 mg.

Cada comprimido de ZARATOR PLUS, Atorvastatina 20 mg - Ezetimibe 10 mg, contiene:
Atorvastatina (como Atorvastatina Cálcica) 20,00 mg; Ezetimibe 10,00 mg; Carbonato de calcio 29,39 mg; Celulosa microcristalina 45,64 mg; Lactosa 29,19 mg; Croscarmelosa Sódica 9,00 mg; Polisorbato 80 0,60 mg; Hidroxipropilcelulosa 3,00 mg; Lauril Sulfato de Sodio 0,75 mg; Estearato de magnesio 0,75 mg.

Acción terapéutica:

Hipolipemiente.
CODIGO ATC
Atorvastatina: B04A B
Ezetimibe: C10A X09

Indicaciones:

Hipercolesterolemia Primaria

ZARATOR PLUS está indicado asociado a la dieta para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (APO B), triglicéridos, colesterol de las lipoproteínas distintas de las de alta densidad y para aumentar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en los pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o con hiperlipidemia mixta.

La terapia con agentes que alteran los lípidos debe considerarse como parte de la intervención sobre los factores de riesgo de contraer una enfermedad vascular aterosclerótica debido a la hipercolesterolemia.

Una dieta restringida en grasas y colesterol debe complementarse con agentes que alteran los lípidos sólo cuando no se alcancen los efectos necesarios con la dieta y otras medidas farmacológicas (ver National Cholesterol Education Program Guidelines [NECP] – [Pautas del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol], resumido en la tabla 1).

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

ESV



PROYECTO DE PROSPECTO
ZARATOR PLUS, Atorvastatina/ Ezetimibe, Comprimidos

Tabla 1. pautas para el tratamiento del NCEP: metas de LDL-C y niveles para el empleo de los cambios terapéuticos del estilo de vida y la terapia con drogas en diferentes categorías de riesgo.

Categoría de riesgo	Metas del LDL (mg / dl)	Nivel de LDL en el cual se deben iniciar cambios terapéuticos del estilo de vida (mg / dl)	Nivel de LDL en el cual se debe considerar la terapia con drogas (mg / dl)
Riesgo de EC ^a o EC equivalente (riesgo a 10 años > 20%)	< 100	≥ 100	≥ 130 (100-129: droga opcional) ^b
2 o más factores de riesgo (riesgo a 10 años ≤ 20%)	< 130	≥ 130	Riesgo a 10 años 10%-20%: ≥ 130
			Riesgo a 10 años < 10% : ≥ 160
0 – 1 factor ^c de riesgo	< 160	≥ 160	≥ 190 (160-189: tratamiento con drogas es opcional para disminuir el LDL)

^aEC, Enfermedad Coronaria

^bAlgunas autoridades recomendaron el uso de drogas que disminuyen el LDL es esta categoría si no se puede lograr un nivel de LDL < 100 mg. / dl por medio de cambios en el estilo de vida.

^cCasi todas las personas con 0-1 factores de riesgo tienen un riesgo a 10 años < 10%; de este modo, la evaluación del riesgo a 10 años en personas con 0-1 factores de riesgo no es considerado necesario.

Antes de iniciar un tratamiento se deben excluir las causas secundarias de hipercolesterolemia (por ej., diabetes mellitus mal controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otros tratamientos medicamentosos y alcoholismo) y se debe realizar un perfil de lípidos para medir el C-Total, el LDL-C, el HDL-C y los TG. Para los pacientes con TG < 400 mg./dl (< 4,5 mmol / l), el LDL-C puede estimarse usando la siguiente ecuación: LDL-C = C-Total – (0,20 x [TG] + HDL-C). Para los niveles de TG > 400 mg. /dl (> 4,5 mmol / l), esta ecuación resulta menos precisa y las concentraciones de LDL-C deben determinarse por medio de ultracentrifugación.

Farmacología:

Atorvastatina

Atorvastatina inhibe en forma selectiva la HMG-CoA reductasa, la enzima que convierte 30 hidroxil-3-metil-glutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de esteroides, incluyendo el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan en el flujo sanguíneo como

ESU

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI 29378925

Lab. ELEA SACIFyA
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co - Directora Técnica
 M.N. 15.693

PROYECTO DE PROSPECTO

ZARATOR PLUS, Atorvastatina/ Ezetimibe, Comprimidos

parte de conjuntos de lipoproteínas. Por ultracentrifugado, estos conjuntos se separan en fracciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad), IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (lipoproteínas de baja densidad) y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Los triglicéridos (TG) y el colesterol en el hígado son incorporados en las VLDL y liberados en el plasma para su transferencia a los tejidos periféricos. La LDL se forma de la VLDL y es catabolizada primariamente a través del receptor LDL de alta afinidad. Estudios clínicos y patológicos demuestran que elevados niveles plasmáticos del colesterol total (C-total), LDL-colesterol (LDL-C), y apolipoproteína B (apo B) promueven la aterosclerosis humana y son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, mientras que los niveles de HDL-C incrementados están asociados con una disminución del riesgo cardiovascular.

En modelos animales, atorvastatina disminuye los niveles de colesterol plasmático y lipoproteicos inhibiendo la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol en el hígado y aumentando el número de receptores LDL hepáticos en la superficie de las células para aumentar la captación y catabolismo de LDL; atorvastatina también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. Atorvastatina reduce el LDL-C en algunos pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigotas (FH), una población que ocasionalmente responde a otra/s medicación/es para reducir los lípidos.

Una variedad de estudios clínicos han demostrado que niveles elevados de Ctotal, LDL-C y apo B (un complejo de membrana para LDL-C) promueven la aterosclerosis en humanos. De igual modo, niveles disminuidos de HDL-C (y su complejo transportador, apo A) están asociados con el desarrollo de aterosclerosis. Investigaciones epidemiológicas han establecido que la morbilidad cardiovascular y la mortalidad varían directamente con el nivel de Ctotal y LDL-C, y en forma inversa con el nivel de HDL-C.

Atorvastatina reduce al C-total LDL-C y apo B en pacientes con homocigotas y heterocigotas FH, formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipemia mixta.

Atorvastatina también reduce VLDL-C y TG y produce aumentos variables en DIC y apolipoproteína A-1. El efecto de Atorvastatina sobre la morbilidad cardiovascular y mortalidad no ha sido determinado.

Ezetimibe

Ezetimibe impide la absorción intestinal del colesterol.

Ezetimibe se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado disminuyendo la llegada del colesterol al hígado y por lo tanto disminuye sus reservas y aumenta la depuración del colesterol en la sangre.

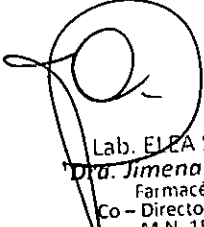
En estudios realizados con ezetimibe en animales, este inhibió la absorción de C14 colesterol sin interferir sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol y vitaminas solubles A y D.

En ensayos clínicos ezetimibe inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54 % en comparación con el placebo. Al inhibir la absorción del colesterol intestinal, ezetimibe reduce la llegada de colesterol al hígado mientras que las estatinas disminuyen la síntesis de colesterol en el hígado.

La combinación de estos mecanismos diferentes brinda una reducción del colesterol complementaria. Ezetimibe administrado junto con una estatina, determina una disminución de los niveles de CT, LDL-C, Apo B y TG y un incremento del HDL-C en los pacientes con hipercolesterolemia, superior a la de cada tratamiento administrado solo.



Lab. Elea S.A./C.I.F. y A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Apodotrada
 DNI 28378925



Lab. ELEA SACIFyA
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.693



PROYECTO DE PROSPECTO

ZARATOR PLUS , Atorvastatina/ Ezetimibe, Comprimidos

Farmacocinética:

Atorvastatina

Atorvastatina al igual que algunos de sus metabolitos son farmacológicamente activos en humanos. El hígado es el sitio primario de acción y el sitio principal de la síntesis del colesterol y del clearance del LDL. La dosis de la droga más que la concentración de la droga sistémica se correlaciona mejor con la reducción LDL-C.

La individualización de la dosis de la droga debería estar basada en la respuesta terapéutica.

Absorción:

Luego de la administración oral, atorvastatina es absorbido en forma rápida, logrando una concentración pico plasmática dentro de 1 a 2 horas. El porcentaje de absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina (droga madre) es de aproximadamente el 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente el 30%. La baja disponibilidad sistémica es atribuida al clearance presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o metabolismo de primer paso hepático. Los alimentos disminuyen el porcentaje y el alcance de la absorción de la droga en aproximadamente un 25% y un 9%, respectivamente, según se determina por Cmax y AUC, sin embargo la reducción LDL-C es similar si atorvastatina se administra con o sin alimentos. Las concentraciones de atorvastatina en plasma son menores (aproximadamente un 30% para Cmax y AUC) después de la administración nocturna de la droga si se la compara con la administración por la mañana. No obstante, la reducción LDL-C es la misma sin tomar en cuenta el momento del día en que se administra la droga (ver DOSIS Y ADMINISTRACION).

Distribución:

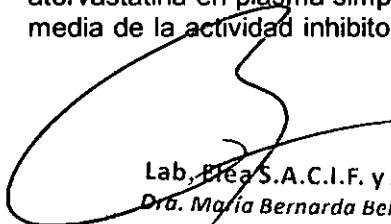
El volumen medio de distribución de atorvastatina es de aproximadamente 565 litros. Atorvastatina se encuentra en menos del 98% ligado a las proteínas plasmáticas. Una relación sangre-plasma de aproximadamente 0,25 indica una penetración pobre de la droga en los glóbulos rojos. Basado en observaciones en ratas, atorvastatina, probablemente puede ser excretado en la leche en humanos.

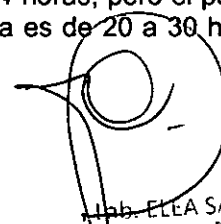
Metabolismo:

Atorvastatina se metaboliza en forma extensiva en derivados orto y parahidroxiados y en varios productos beta-oxidantes. In vitro la inhibición de la HMG-CoA reductasa por metabolitos orto y parahidroxiados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente un 70% de la actividad inhibitoria circulante de la HMG-CoA reductasa es atribuida a los metabolitos activos. Estudios in vitro sugieren la importancia del metabolismo de atorvastatina mediante el citocromo P450 3A4, consistente con concentraciones aumentadas de plasma en humanos después de la coadministración con eritromicina, un inhibidor conocido de esta isoenzima. En animales, el metabolito orto-hidroxi experimenta una posterior glucuronización.

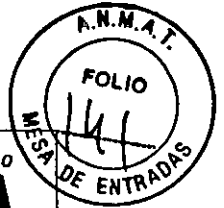
Excreción:

Atorvastatina y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis después del metabolismo hepático y/o extrahepático: no obstante, la droga no parece pasar a la recirculación enterohepática. En humanos, el período de vida media de eliminación de atorvastatina en plasma simple es de aproximadamente 14 horas, pero el período de vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a


Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925


Lab. ELEA SACIFYA
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

ESV



Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO

ZARATOR PLUS, Atorvastatina/ Ezetimibe, Comprimidos

la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2% de una dosis de atorvastatina es recuperada en la orina después de la administración oral.

Poblaciones especiales:

Geriátrica: en gerontes sanos (edad mayor o igual a 65 años) las concentraciones de atorvastatina en plasma son mayores que en los adultos jóvenes (aprox. un 40% para Cmax y un 30% para AUC). La reducción LDL-C es comparable con la observada en poblaciones de pacientes jóvenes a quienes se administró igual dosis de atorvastatina.

Género: en mujeres las concentraciones en plasma de atorvastatina difieren (aprox. 20% mayores para Cmax y 10% menores para AUC) de aquellas determinadas en hombres; no obstante, no existe diferencia clínicamente significativa en la reducción LDL-C como atorvastatina entre hombres y mujeres.

Insuficiencia renal: la insuficiencia renal no tiene influencia en las concentraciones en plasma o en la reducción LDL-C por atorvastatina; de este modo, el ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal no es necesaria.

Hemodiálisis: debido a la fuerte ligadura proteica de la droga, no se espera que la hemodiálisis aumente en forma significativa el a que clearance de atorvastatina.

Insuficiencia hepática: las concentraciones en plasma de atorvastatina se encuentran marcadamente aumentadas en pacientes con insuficiencia hepática alcohólica crónica.

Ezetimibe

Absorción:

Tras su administración por vía oral, ezetimibe es absorbido rápidamente y transformado extensamente por conjugación en un glucurónido fenólico con actividad farmacológica (glucurónido de ezetimibe). El glucurónido de ezetimibe alcanza el promedio de concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx) en una a dos horas, y el ezetimibe en cuatro a doce horas. No se puede determinar la biodisponibilidad absoluta del ezetimibe por ser éste prácticamente insoluble en medios acuosos apropiados para ser inyectados. La administración concomitante de alimentos (altos en grasas o sin grasas) no tuvo ningún efecto sobre la biodisponibilidad del ezetimibe administrado por vía oral en forma de comprimidos.

Distribución:


Se unen a las proteínas plasmáticas humanas 99.7% del ezetimibe y 88 a 92% del glucurónido de ezetimibe.

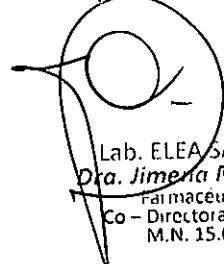
Metabolismo:

El ezetimibe es metabolizado principalmente en el intestino delgado y en hígado por conjugación con el ácido glucurónico (una reacción de fase II) y después es excretada con la bilis. En todas las especies estudiadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). El ezetimibe y el glucurónido de ezetimibe son las principales formas del medicamento que se detectan en el plasma; constituyen 10 a 20% y 80 a 90%, respectivamente, del total en el plasma. Ambas formas son eliminadas lentamente del plasma, con indicios de un reciclamiento enterohepático significativo. La semivida del ezetimibe y de su glucurónido es de 22 horas aproximadamente.

Eliminación:

Tras la administración oral de 20 mg de 14C-ezetimibe a personas, el ezetimibe total representó aproximadamente 93% de la radiactividad total en el plasma. En un periodo de


Lab. Elea S.A. C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925


Lab. ELEA S.A.C.I.F.yA
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

ESV



PROYECTO DE PROSPECTO

ZARATOR PLUS, Atorvastatina/ Ezetimibe, Comprimidos

diez días se recuperó aproximadamente 78% de la radiactividad en las heces y 11% en la orina. A las 48 horas, no hubo radiactividad detectable en el plasma.

Características en grupos especiales de pacientes:

Niños: en un estudio durante 7 días con 10 mg/día de ezetimibe, la absorción y metabolismo fueron similares en adolescentes (10 a 18 años) y los adultos. No hay diferencias farmacocinéticas entre los adolescentes y los adultos. No hay datos farmacocinéticos disponibles en niños menores de 10 años. La experiencia clínica en pacientes de 10 a 18 años se ha limitado a pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica o con sitosterolemia.

Edad avanzada: en pacientes mayores de 65 años las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son aproximadamente el doble que en pacientes más jóvenes (de 18 a 45 años). La disminución del C-LDL y el perfil de seguridad son similares en ambos grupos. No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática: después de una sola dosis de 10 mg de ezetimibe, el promedio del área bajo la curva (ABC) de ezetimibe total fue aproximadamente 1.7 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6) que en los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve.

No se recomienda tratar con ezetimibe a pacientes con insuficiencia hepática moderada o intensa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9), debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada al ezetimibe en ellos.

Insuficiencia renal: en pacientes con enfermedad renal grave (promedio de depuración de la creatinina 30 ml/min), después de una sola dosis de 10 mg de ezetimibe el promedio de AUC de ezetimibe total fue aproximadamente 1.5 veces mayor que en 9 sujetos sanos. Ese resultado no se considera clínicamente importante. No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con deterioro renal.

Sexo: las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son ligeramente mayores (menos de 20%) en las mujeres que en los hombres. La disminución del C-LDL y el perfil de seguridad son similares en los hombres y en las mujeres tratados con ezetimibe, por lo que no es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación según el sexo del paciente.

Raza: no hubo diferencias farmacocinéticas entre las personas de raza blanca y las de raza negra.

Posología, dosificación y modo de uso:

Hipercolesterolemia primaria:

Debe indicarse en pacientes bajo tratamiento dietético hipolipemiante y guiar la dosis de acuerdo a los niveles de colesterol LDL.

Se debe tomar una sola dosis en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

ESN

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29678925

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693



PROYECTO DE PROSPECTO

ZARATOR PLUS, Atorvastatina/ Ezetimibe, Comprimidos

La dosificación inicial usual recomendada es de 20/10 mg diarios. Se puede considerar iniciar el tratamiento con 10/10 mg al día en los pacientes que necesitan una disminución menos enérgica del C-LDL.

Se deben medir las concentraciones de los lípidos al cabo de 2 ó mas semanas para ajustar la dosificación.

Empleo en pacientes de edad avanzada:

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Empleo en niños:

No se recomienda el tratamiento en niños.

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Empleo en pacientes con deterioro renal:

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal moderada. Si se considera necesario tratar con Ezetimibe-Atorvastatina a pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina 30 ml/min), las dosificaciones mayores de 10/10 mg/día se deben emplear con precaución.

Coadministración con otros medicamentos:

Ezetimibe-Atorvastatina se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando ciclosporina 1 g, o más de ácido nicotínico al día, la dosificación de atorvastatina - Ezetimibe no debe ser mayor de 10/10 mg/día.

En los pacientes que estén tomando amiodarona o verapamilo, la dosificación no debe ser mayor de 10/10 mg/día.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.

Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

General

Antes de comenzar el tratamiento se debe intentar el control de la hipercolesterolemia con una dieta apropiada, ejercicio, reducción de peso en pacientes obesos y tratar otros problemas médicos subyacentes (ver Indicaciones).

CSV

Lab. Elea S.A.C., F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

Lab. ELEA SACIFYA
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co. Directora Técnica
M.N. 15.693



PROYECTO DE PROSPECTO

ZARATOR PLUS, Atorvastatina/ Ezetimibe, Comprimidos

Información a pacientes

Se le debe advertir a los pacientes que deben informar de inmediato dolores musculares inexplicables, sensibilidad o debilidad, particularmente si son acompañados de malestar o fiebre.

Precauciones y advertencias:

Atorvastatina

Los inhibidores del HMG-CoA reductasa, al igual que algunos otros tratamientos para la reducción de lípidos, han sido asociados con anomalidades en la función hepática. Aumentos persistentes (más de 3 veces el límite superior del normal presente en dos o más ocasiones) en las transaminasas séricas fueron observados en 0,7% de los pacientes que recibieron atorvastatina en ensayo clínicos. La incidencia de estas anomalidades fue del 0,2%; 0,2%; 0,6% y 2,3% para 10, 20, 40 y 80 mg, respectivamente.

En caso de producirse los aumentos en los test de función hepática por lo general no estuvieron asociados con ictericia y otros signos o síntomas clínicos. Con la reducción, interrupción o discontinuación de la droga, los niveles de transaminasas volvieron a los valores previos o similares, sin secuelas.

Se recomienda la realización de los tests de función hepática antes del comienzo del tratamiento, a las 6 y 12 semanas después de iniciado el tratamiento o aumento en la dosis, y de allí en adelante en forma periódica, cada 6 meses.

Estos cambios ocurren, generalmente, en los primeros 3 meses del tratamiento con atorvastatina. Los pacientes que desarrollan niveles de transaminasas aumentadas deben ser controlados hasta que las anomalidades sean resueltas.

De continuar un aumento en GOT o GPT de mayor 3 veces (límite superior normal), se recomienda la reducción de la dosis o la remisión de atorvastatina.

En pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o que presentan historia de disfunción hepática, debe ser emplearse atorvastatina con cuidado. La disfunción hepática activa o el aumento persistente sin explicación de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de atorvastatina.

Osteo-Muscular: con otras drogas de esta clase ha sido informada rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria.

En pacientes tratados con atorvastatina se informó mialgia no complicada. En cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular y/o marcado aumento de CPK, debe considerarse miopatía, definida como dolor o debilitamiento muscular junto con aumentos en los valores de creatina fosfoquinasa (CPK) mayor a 10 veces (límite superior normal).

Se debe advertir a los pacientes informar a la brevedad la presencia de dolor muscular que no tenga explicación alguna, sensibilidad o debilidad, particularmente si está acompañado de malestar o fiebre. El tratamiento con atorvastatina debe ser discontinuado si ocurren niveles de CPK elevadamente marcados o si se diagnostica o sospecha miopatía.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otras drogas en esta clase se encuentra aumentado con la administración concurrente de ciclosporina, derivados de ácidos fibricos, eritromicina, niacina o antifúngicos azoles. Los médicos que consideran el tratamiento combinado con atorvastatina y derivados del ácido fibrico, eritromicina, drogas

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Cp - Directora Técnica
M.N. 15.693

ESV



PROYECTO DE PROSPECTO

ZARATOR PLUS, Atorvastatina/ Ezetimibe, Comprimidos

inmunosupresoras, antifúngicos azoles o dosis reductoras de lípidos de niacina, deben pesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y deben controlar minuciosamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente durante los primeros meses de iniciado el tratamiento y durante cualquier período de titulación hacia arriba de la dosis de cualquiera de las drogas. En estas situaciones, deben considerarse periódicamente las determinaciones de creatin fosfoquinasa (CPK), pero no existe seguridad que dichos controles prevengan la ocurrencia de miopatía severa.

En cualquier paciente con una condición grave, aguda, que sugiera una miopatía o que presente un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de disfunción renal secundaria o rabdomiolisis (ej., infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, desórdenes electrolíticos, endocrinos y metabólicos severos, y ataques que no puedan ser controlados), el tratamiento con atorvastatina debe ser temporariamente suspendido o discontinuado.

Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de la enzima CPK que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con las estatinas.

Ezetimibe

Enzimas hepáticas:

En pacientes medicados con ezetimibe y una estatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).

Estas elevaciones de las transaminasas eran por lo general, asintomáticas, no asociadas con colestasis y volvieron a línea base después de discontinuada la terapia o con la continuación del tratamiento. Cuando ezetimibe es coadministrado con un inhibidor HMG-CoA reductasa, se deben realizar pruebas de función hepática al comienzo de la terapia y conforme a las recomendaciones del inhibidor HMG-CoA reductasa.

Músculo esquelético:

No se observaron en ensayos clínicos aumentos de miopatías o rabdomiolisis asociados con ezetimibe comparados con placebo o inhibidor HMG-CoA reductasa, solamente. Sin embargo se debe indicar precaución porque se sabe con que la miopatía y rabdomiolisis son reacciones adversas a los inhibidores de HMG-CoA reductasa y otras drogas reductoras de lípidos.

Insuficiencia hepática:

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada al ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o intensa, no se recomienda tratar con ezetimibe a esos pacientes.

Fibratos:

La seguridad y la eficacia del ezetimibe coadministrado con fibratos, no se ha determinado por lo que no se recomienda.

Interacciones:

No se ha demostrado ninguna interacción farmacocinética de importancia con la coadministración de atorvastatina y ezetimibe. No se ha observado ninguna interacción

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. Irizena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

NS3



Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO

ZARATOR PLUS , Atorvastatina/ Ezetimibe, Comprimidos

de importancia clínica entre ezetimibe y medicamentos que son metabolizados por los citocromos P-450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la acetiltransferasa. Atorvastatina es metabolizada por la CYP3A4, pero no inhibe su actividad; por lo tanto, no es de esperarse que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. Los siguientes inhibidores potentes de la CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación del componente atorvastatina de este producto.

Inhibidores de la proteasa del VIH: Nefazodona, ciclosporina.

Interacciones con medicamentos reductores de los lípidos que pueden causar miopatía cuando se administran solos.

También aumentan el riesgo de miopatía los siguientes medicamentos reductores de los lípidos que no son inhibidores potentes de la CYP3A4 pero pueden causar miopatía cuando se administran solos: gemfibrozil.

Otros fibratos: Niacina (ácido nicotínico) 1 g/día.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS:

Atorvastatina:

Durante el tratamiento con otras drogas de esta clase el riesgo de miopatías se encuentra aumentado con la administración concurrente de ciclosporina, derivados de ácido fibríco, niacina (ácido nicotínico), eritromicina, antifúngicos azoles.

Antiácido: cuando se coadministraron atorvastatina y antiácidos con hidróxido de aluminio suspensión, las concentraciones en plasma de atorvastatina disminuyeron aproximadamente un 35%. No obstante, la reducción LDL-C no se vió alterada.

Antipirina: ya que atorvastatina no afecta la farmacocinética de antipirina, no son de esperarse interacciones con estas drogas metabolizadas por las mismas isoenzimas citocromáticas.

Colestipol: las concentraciones en plasma de atorvastatina disminuyeron aproximadamente el 25% cuando se administró en forma conjunta atorvastatina y colestipol. Sin embargo, la reducción LDL-C fue mayor con atorvastatina y colestipol coadministradas que cuando cada droga se suministró por separado.

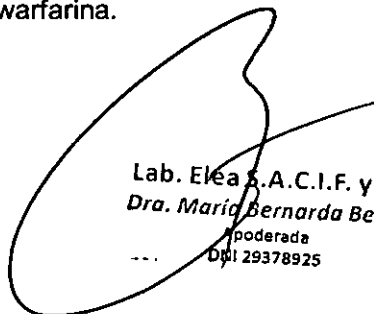
Cimetidina: las concentraciones en plasma de atorvastatina y la reducción LDL-C no resultaron alteradas por la administración conjunta de cimetidina.


Digoxina: cuando se administraron en forma conjunta dosis múltiples de atorvastatina y digoxina, las concentraciones en estado fijo de digoxina en plasma aumentaron aproximadamente el 20%. Los pacientes que ingieren digoxina deben ser controlados adecuadamente.

Eritromicina: en individuos sanos, las concentraciones de atorvastatina en plasma aumentaron aproximadamente el 40% con la administración conjunta de atorvastatina y eritromicina, un inhibidor conocido del citocromo P450 3A4.

Anticonceptivos orales: la coadministración de atorvastatina y anticonceptivos orales aumentó los valores AUC para la noretindrona y el etinilestradiol en aproximadamente el 30 y el 20%. Estos aumentos deben ser considerados cuando se selecciona un anticonceptivo oral para mujeres que toman atorvastatina.

Warfarina: atorvastatina no tienen efecto clínico significativo sobre el tiempo de protrombina cuando se administra a pacientes que reciben tratamiento crónico con warfarina.


Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Ejercida
DNI 29378925


Lab. ELEA SACIFyA
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

ESV

Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO

ZARATOR PLUS, Atorvastatina/ Ezetimibe, Comprimidos

Otros tratamientos concomitantes: en estudios clínicos, se usó atorvastatina en forma concomitante con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo de estrógenos sin evidencia de interacciones adversas significativas. No se han realizado estudios de interacción con agentes específicos.

Ezetimibe

No se ha demostrado ninguna acción del ezetimibe sobre las enzimas metabolizadores del citocromo P450.

La coadministración de ezetimibe no demostró efectos sobre la farmacocinética de la dapsona, el dextrometorfano, la digoxina, los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), la glipicida, la tolbutamida, el midazolam o la warfarina.

Efectos de los alimentos:

La administración concomitante de alimentos (comidas de alto contenido graso y comidas sin grasa) no ejerció ningún efecto sobre la absorción de ezetimibe.

Fenofibratos:

La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozil aumentó aproximadamente 1.5 y 1.7 veces, respectivamente, las concentraciones de ezetimibe total, pero esos aumentos no se consideran clínicamente importantes.

No se han determinado la seguridad y la eficacia del ezetimibe coadministrado con fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol con la bilis y producir así colelitiasis.

Cimetidina:

La cimetidina no ha demostrado efecto significativo sobre la biodisponibilidad de ezetimibe.

Antiácidos:

La administración de antiácidos no ejerció efecto significativo sobre la biodisponibilidad de ezetimibe. El valor de la C máx de ezetimibe reducido en un 30 %.

Colestiramina:

La administración concomitante de colestiramina disminuyó 55% aproximadamente el promedio del área bajo la curva de concentración del ezetimibe total (ezetimibe + glucurónido de ezetimibe). Esa interacción puede traducirse en la disminución adicional del C-LDL debida a la coadministración de ezetimibe y colestiramina.

Función endocrina:

Los inhibidores del HMG-CoA reductasa interfieren con la síntesis de colesterol y, teóricamente, pueden atenuar la producción de esteroides adrenal y/o gonadal.

Estudios clínicos han demostrado que atorvastatina no reduce la concentración de cortisol en plasma basal o deteriora la reserva adrenal. Los efectos de los inhibidores de la reductasas HMG-CoA sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados en un número adecuado de pacientes. Se desconocen los efectos, si los hubiere, sobre el eje pituitario-gonadal en mujeres durante la premenopausia.

Se debe prestar atención si se administra en forma concomitante un inhibidor de la reductasa HMG-CoA con drogas que pueden disminuir los niveles o actividad de las hormonas esteroideas endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

Toxicidad SNC:

En una perra tratada durante 3 meses con 120 mg/kg/día se observó hemorragia cerebral. En otro perro hembra que fue sacrificado en condición moribunda después de 11 semanas con dosis ascendentes de hasta 280 mg/kg/día, se observó hemorragia cerebral y vacuolización del nervio óptico.

Lab. Elea S.A. C.A.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
ApoDERADA
DNI 26378925

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. Jimena M. Durán
Farmaceutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

10338

Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO

ZARATOR PLUS , Atorvastatina/ Ezetimibe, Comprimidos

La dosis de 120 mg/kg/día resultó en una exposición sistémica de aproximadamente 16 veces el área por debajo de la curva de plasma en humanos (AUC 0-24 horas) basada en la dosis máxima en humanos de 80 mg/día. En cada uno de los 2 perros macho (uno tratado con 10 mg/kg/día y otro con 120 mg /kg/día) en un estudio realizado por el lapso de 2 años, se observó una única convulsión tónica. No se observaron lesiones del SNC en ratones después del tratamiento crónico durante hasta 2 años a dosis de hasta 400 mg/kg/día o en ratas a dosis de hasta 100 mg/kg/día.

Estas dosis fueron de 6 a 11 veces (ratón) y 8 a 16 veces (rata) el AUC en humanos. (0-24) basadas en la dosis máxima recomendada en humanos de 80 mg/día.

Alteraciones en los resultados de pruebas de Laboratorio:

La coadministración de atorvastatina y ezetimibe, puede producir aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas (de la SGOT y/o la SGPT al triple o más del límite superior normal, de manera consecutiva). Estos aumentos atribuidos al atorvastatina fueron generalmente asintomáticos, no se asociaron con colestasis, y cesaron al suspender o al continuar el tratamiento.

También pueden observarse de la CPK (a diez o más veces el límite superior de los valores normales) atribuidos también al atorvastatina que ceden al suprimir el tratamiento (Ver Precauciones).

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad:

Atorvastatina

En un estudio sobre carcinogenicidad realizado por el lapso de 2 años en ratas a dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día, se encontraron dos tumores raros en el músculo en hembras tratadas con altas dosis: en una, un rhabdomyosarcoma y, en la otra, un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor AUC (0-24) en plasma de aproximadamente 16 veces la exposición media de la droga en plasma de humanos después de una dosis oral de 80 mg. En los siguientes tests realizados con y sin activación metabólica, in vitro, atorvastatina no fue mutagénico o clastogénico: test de Ames con Salmonella typhimurium y Escherechia coli, la prueba de mutación prematura en las células del pulmón con hámsters de la China y el ensayo de aberración cromosómica en células del pulmón en hámster de la China. Atorvastatina fue negativo en el test in vivo del micronúcleo del ratón.

Ezetimibe

No se dispone de ningún dato clínico sobre la exposición a ezetimibe durante la gestación. Cuando ezetimibe se administró en combinación con atorvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios realizados en ratas gestantes.

Embarazo y Lactancia:

La discontinuación de las drogas hipolipemiantes en el embarazo tendría un impacto mínimo sobre la arterioesclerosis que es un proceso a muy largo plazo.

Por su contenido en atorvastatina ATORVASTATINA - EZETIMIBE ELEA está contraindicado en el embarazo.

ATORVASTATINA - EZETIMIBE ELEA no debe ser indicado en madres lactantes.

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. Maria Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

ESV



Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO

ZARATOR PLUS, Atorvastatina/ Ezetimibe, Comprimidos

REACCIONES ADVERSAS:

Atorvastatina

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas, sin contar la determinación de causalidad, en menos del 2% de los pacientes tratados con atorvastatina en ensayos clínicos.

Todo el cuerpo: edema de cara, fiebre, rigidez de cuello, malestar, fotosensibilidad, edema generalizado.

Sistema digestivo: gastroenteritis, tests anormales de función hepática, colitis, vómitos, gastritis, sequedad de boca, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, ulceración de la boca, anorexia, aumento del apetito, estomatitis, dolor biliar, queilitis, úlcera de duodeno, disfagia, enteritis, melena, hemorragia gingival, úlcera de estómago, tenesmos, estomatitis ulcerativa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática.

Sistema respiratorio: neumonía, disnea, asma, epistaxis.

Sistema nervioso: parestesia, somnolencia, amnesia, sueños anormales, disminución de la libido, inestabilidad emocional, falta de coordinación, neuropatía periférica, tortícolis, parálisis facial, hiperquinesia.

Sistema musculoesquelético: calambres en extremidades inferiores, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contractura tendinosa, miositis. Con frecuencia desconocida, miopatía necrotizante inmunomediada.

Piel: prurito, dermatitis de contacto, alopecia, piel seca, sudoración, acné, urticaria, eczema, seborrea, úlcera de piel.

Sistema urogenital: incremento de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, cálculos de riñón, nicturia, epididimitis, mama fibrocística, hemorragia vaginal, albuminuria, agrandamiento de mamas, metrorragia, nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, eyaculación anormal, hemorragia uterina.

Sentidos: ambliopía, tinnitus, sequedad de ojos, desorden de refracción, hemorragia de ojos, sordera, glaucoma, parosmia, pérdida del gusto, perversión del gusto.

Sistema cardiovascular: palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión postural, flebitis, arritmia.

Trastornos metabólicos y nutricionales: hiperglucemia, aumento de la creatina fosfoquinasa, gota, aumento de peso, hipoglucemia.

Sistema hemático y linfático: equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, petequia.

Ezetimibe

Las siguientes experiencias adversas fueron informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con ezetimibe y una incidencia mayor a placebo en estudios controlados a placebo, sin considerar la causalidad: (placebo: n=795 y ezetimibe 10mg: n=1691)

Todo el cuerpo: fatiga: en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo y 2,2% en los tratados con ezetimibe.

Sistema digestivo: dolor abdominal: 2,8% y 3% en grupo placebo y ezetimibe respectivamente.

Diarrea: 3% para grupo placebo y 3,7% para ezetimibe.

Infecciones:

Infección viral en 1,8% de los pacientes de grupo placebo y 2,2% de grupo ezetimibe

Faringitis: 2,1% para placebo y 2,3% para ezetimibe.

Lab. Elea S.A.C.I.F.Y.A.
Ura. Maria Bernarda Belay
Aprobada
DNI 29378925

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

ESV

PROYECTO DE PROSPECTO

ZARATOR PLUS, Atorvastatina/ Ezetimibe, Comprimidos

Sinusitis: 2,8% para placebo y 3,6% para ezetimibe.

Sistema Músculo esquelético:

Artralgia: 3,4% de los pacientes del grupo placebo y 3,8% para los de ezetimibe.

Dolor dorsal: 3,9% y 4,1% para placebo y ezetimibe respectivamente.

Sistema Respiratorio: tos: 2,1% de los pacientes tratados con placebo y 2,3% de los tratados con ezetimibe.*Otras reacciones adversas reportadas comúnmente con ezetimibe durante los ensayos clínicos:*

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea.

Trastornos generales: fatiga, cuadro gripal.

Trastornos musculares o del tejido conjuntivo: calambres musculares. Raramente (incidencia entre 1/10,000 y 1/1,000)

Trastornos cutáneos y subcutáneos: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y erupción.

Notificación de sospecha de reacciones adversas: es importante notificar sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo / beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar sospecha de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevos/indexhtml

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:

No hay tratamiento específico en caso de sobredosis se debe aplicar medidas de sostén.

Atorvastatina

No existe tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. En caso de sobredosis, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y deben implementarse medidas de soporte. Debido a la amplia unión de la droga a las proteínas del plasma, no se espera que la hemodiálisis aumente significativamente el clearance de atorvastatina.

Ezetimibe

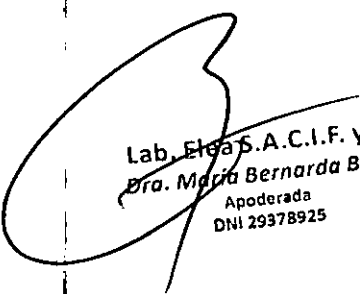
Se han reportado pocos casos de sobredosificación, la mayoría de los cuales no se han asociado con reacciones adversas. Las reacciones adversas reportadas no fueron serias.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

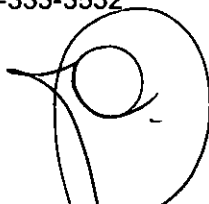
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas (011) 4658-7777 / 4654-6648
- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Para otras consultas:

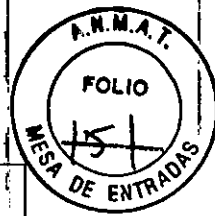
Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532



Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI 29378925



Lab. ELEA SACIFyA
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co - Directora Técnica
 M.N. 15.693



PROYECTO DE PROSPECTO

ZARATOR PLUS, Atorvastatina/ Ezetimibe, Comprimidos

Conservación:

Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

Presentaciones:

Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos de Atorvastatina 10 mg / Ezetimibe 10 mg

Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos de Atorvastatina 20 mg / Ezetimibe 10 mg

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.296

Laboratorio Elea S.A.C.I.F.y A.

Sanabria 2353, CABA.

Director Técnico: Fernando G. Toneguzzo, Farmacéutico.

Ultima revisión:...../...../.....

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. *María Bernarda Belay*
ApoDERADA
DNI 29978928

Lab. ELEA S.A.C.I.F.y A.
Dra. *Jimena M. Darán*
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

ESV