



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1243-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 24 de Octubre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-017068-17-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-17068-17-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada JXTAPID / LOMITAPIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS / 5 mg, 10 mg Y 20 mg; aprobada por Certificado N° 58.339.

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 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 sus modificatorio.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada JXTAPID / LOMITAPIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS / 5 mg, 10 mg Y 20 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2018-36831874-APN-DERM#ANMAT(5 mg); IF-2018-36831744-APN-DERM#ANMAT (10 mg); IF-2018-36831489-APN-DERM#ANMAT (20 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-

2018-36832131-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-36832615-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.339, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-017068-17-8

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.10.24 16:23:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

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: 2018.10.24 16:23:46 -0300'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-36831874-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 1 de Agosto de 2018

Referencia: 17068-17-8 rotulo primario juxtapid 5 mg.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

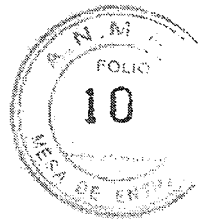
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.01 14:18:34 -03'00'

Claudia Saidman
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: 2018.08.01 14:18:37 -03'00'

PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO

JUXTAPID®
LOMITAPIDA 20 mg
Cápsulas



Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Contenido

Se presentan en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapa a rosca de 28 cápsulas.

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada cápsula de 20 mg contiene:

Lomitapide mesilato (equivalente a 20,00 mg de lomitapide base)22,77 mg.
~~Excipientes: C.S.Palmidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, dióxido de silicio y estearato de magnesio.~~
~~Composición de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo, además contiene tinta de impresión negra apta para consumo, la cual está compuesta por goma laca, óxido de hierro negro y propilenglicol.~~

Posología

Ver prospecto adjunto. Entregue a cada paciente la Guía del medicamento que se acompaña.

Lote:

Vencimiento:

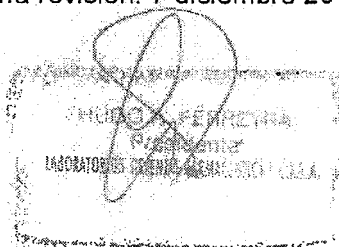
Conservación

Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C, desviaciones permitidas: entre 15°C y 30°C. La exposición breve a temperaturas de hasta 40°C puede ser tolerada, sin embargo, dicha exposición debe ser minimizada. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la humedad.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

JUXTAPID es una marca registrada de Aegerion Pharmaceuticals, Inc.
Fabricado por: Catalent CTS INC Kansas City, MO 64137 para Aegerion Pharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA 02142, 12/12, ©Aegerion Inc.
Importado por: Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A., García de Cossio 6160/62/64
Dirección Técnica: Carlos López M.N.: 11.425

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58339
Fecha de última revisión: 7 diciembre 2017



farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 11.520
ORIENTAL S.A. IF-2018-36831489-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-36831489-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 1 de Agosto de 2018

Referencia: 17068-17-8 rotulo primario juxtapid 20 mg

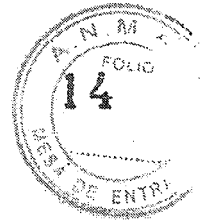
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

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: 2018.08.01 14:17:28 -03'00'

Claudia Saidman
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: 2018.08.01 14:17:32 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO



JUXTAPID®

LOMITAPIDA 5 mg, 10 mg y 20 mg Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula de 5 mg contiene:

Lomitapida mesilato (equivalente a 5,00 mg de lomitapida base) 5.69 mg

Excipientes: almidón pregelatinizado 5.00 mg, almidón glicolato de sodio 5,00 mg, celulosa microcristalina 10,00 mg, lactosa monohidrato 73,81 mg, dióxido de silicio 0,25 mg y estearato de magnesio 0,25 mg.

Cada cápsula de 10 mg contiene:

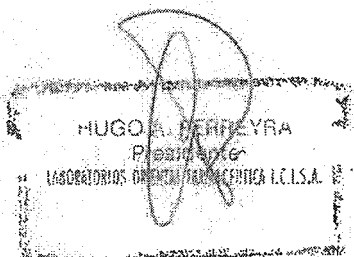
Lomitapida mesilato (equivalente a 10,00 mg de lomitapida base) 11,39 mg

Excipientes: almidón pregelatinizado 10,00 mg, almidón glicolato de sodio 10,00 mg, celulosa microcristalina 20,00 mg, lactosa monohidrato 147,61 mg, dióxido de silicio 0,50 mg y estearato de magnesio 0,50 mg.

Cada cápsula de 20 mg contiene:

Lomitapida mesilato (equivalente a 20,00 mg de lomitapida base) 22,7 mg

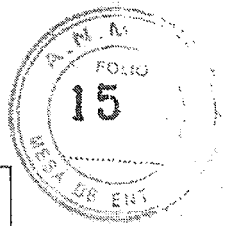
Excipientes: almidón pregelatinizado 10 mg, almidón glicolato de sodio 10 mg, celulosa microcristalina 20 mg, lactosa monohidrato 136,73 mg, dióxido de silicio 0,25 mg y estearato de magnesio 0,25 mg.



Pharm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
CENTRAL FARMACEUTICA

Versión Noviembre 2017

2018-36832131-APN-DERM#ANMAT



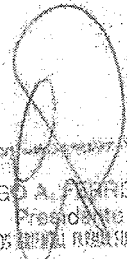
ADVERTENCIA: RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD


JUXTAPID puede provocar aumento de las transaminasas. En el estudio clínico con JUXTAPID, 10 (34%) de los 29 pacientes tratados con JUXTAPID experimentaron al menos un episodio de elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la aspartato aminotransferasa (AST) $\geq 3x$ el límite superior normal (LSN). No se registraron incrementos concomitantes clínicamente significativos de la bilirrubina total, Relación Internacional Normalizada (RIN) o la fosfatasa alcalina.

JUXTAPID también aumenta la grasa hepática, con o sin aumentos concomitantes de las transaminasas. El aumento absoluto de la grasa hepática fue del 6%(mediana) después de las semanas 26 y 78 de tratamiento, con respecto al 1% observado al momento basal, medido con espectroscopia de resonancia magnética. La esteatosis hepática asociada al tratamiento con JUXTAPID puede ser un factor de riesgo para la enfermedad progresiva del hígado, que incluye esteatohepatitis y cirrosis.

Antes de iniciar el tratamiento deben medirse los valores de ALT, AST, fosfatasa alcalina, y bilirrubina total y posteriormente la ALT y AST de manera regular, según lo recomendado. Durante el tratamiento debe ajustarse la dosis de Juxtapid en caso de que la ALT o AST muestren valores $\geq 3x$ LSN. Discontinuar Juxtapid en presencia de toxicidad hepática clínicamente significativa.

Recetar JUXTAPID solo a pacientes con un diagnóstico clínico o de laboratorio compatible con HoFH. La seguridad y eficacia de JUXTAPID no se han establecido en pacientes con hipercolesterolemia que no tienen HoFH.


HUGO A. AREYZA
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICA S.C. S. de C.V.


Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 10480
ORIENTAL FARMACÉUTICA S.C. S. de C.V.

Versión Noviembre 2017

IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT



1. ACCIÓN TERAPÉUTICA

JUXTAPID/Lomitapida es un inhibidor selectivo de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (PTM), una proteína de transferencia lipídica intracelular que se encuentra en el lumen del retículo endoplasmático y que es la responsable de unir y transportar las moléculas lipídicas individuales entre membranas. La PTM desempeña una función clave en el ensamblaje de las lipoproteínas que contienen apo B en enterocitos y hepatocitos. La inhibición de la PTM inhibe la síntesis de quilomicrones y reduce la secreción de lipoproteínas y la concentración en sangre de los lípidos transportados por lipoproteínas tales como el colesterol y los triglicéridos. Esto reduce los niveles de C-LDL en el plasma.

2. INDICACIONES

Hipercolesterolemia familiar homocigota

JUXTAPID está indicado como complemento de una dieta baja en grasas y de otros tratamientos hipolipemiantes que incluyen aféresis de lipoproteínas de baja densidad, si está disponible, para reducir el colesterol – lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), colesterol total (CT), la apolipoproteína B (apo B) y el colesterol no HDL (C-no HDL) en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo).

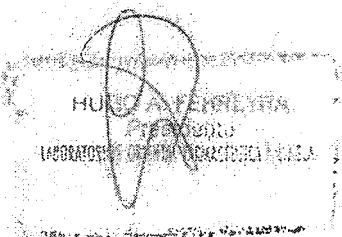
Limitaciones de uso

- La seguridad y eficacia de JUXTAPID no han sido establecidas en pacientes con hipercolesterolemia que no padecen de hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo), incluyendo pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe).
- No se ha determinado el efecto de JUXTAPID en la morbi-mortalidad cardiovascular.

3. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinamia

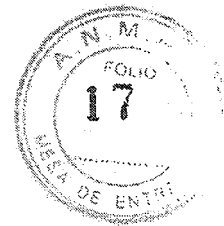
"JUXTAPID/ Lomitapida es un inhibidor selectivo de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (PTM), una proteína de transferencia lipídica intracelular que se encuentra en el lumen del retículo endoplasmático y es la responsable de unir y transportar las moléculas lipídicas individuales entre membranas. La PTM desempeña una función clave en el ensamblaje de las lipoproteínas que contienen apo B en enterocitos y hepatocitos. La inhibición de la PTM inhibe la síntesis de quilomicrones y reduce la secreción de lipoproteínas y la concentración en sangre de los lípidos transportados por lipoproteínas tales como el colesterol y los triglicéridos. Esto reduce los niveles de C-LDL en plasma.



Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M. N. 16560
ORIENTAL FARMACÉUTICA S.C.S.A.

Versión Noviembre 2017

IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT



Farmacocinética

Absorción

Después de la administración oral de una dosis única de 60 mg de JUXTAPID, el t_{max} del lomitapida es de aproximadamente 6 horas en voluntarios sanos.

La biodisponibilidad absoluta de lomitapida es aproximadamente de 7%. La farmacocinética de la lomitapida es proporcional entre 10 y 100 mg como dosis orales únicas.

Distribución

El volumen medio de distribución de la lomitapida en estado estable es de 985 - 1.292 litros. La lomitapida tiene un grado de unión a la proteína plasmática del 99,8%.

Metabolismo

Lomitapida es extensamente metabolizada por el hígado. Las etapas metabólicas incluyen la oxidación, la N-desalquilación oxidativa, la conjugación glucurónica y la apertura del anillo de la piperidina. El citocromo P450 (CYP) 3A4 metaboliza lomitapida a sus metabolitos mayores, M1 y M3, según se detecta en el plasma. El pasaje de la N-desalquilación oxidativa rompe la molécula lomitapida en M1 y M3. M1 es la mitad que retiene el anillo de la piperidina, en tanto que M3 retiene el resto de la molécula lomitapida, *in vitro*. CYPs 1A2, 2B6, 2C8 y 2C19 pueden metabolizar lomitapida hasta cierto punto en M1. *In vitro* M1 y M3 no inhiben la actividad de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos.

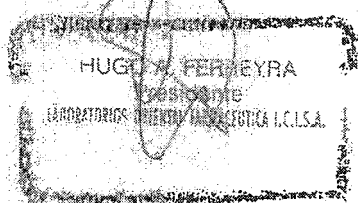
Excreción

En un estudio de balance de masas, se excretó un promedio de 59,5% y de 33,4% de la dosis en la orina y las heces, respectivamente. En otro estudio de balance de masas, se excretó un promedio de 52,9% y de 35,1% de la dosis en orina y heces, respectivamente. No se pudo detectar lomitapida en las muestras de orina. El M1 es el metabolito principal de la orina. La lomitapida es el principal componente de las heces. La vida media terminal de la lomitapida es de 39,7 horas.

Poblaciones específicas

Insuficiencia hepática

Se realizó un estudio abierto de dosis única para evaluar la farmacocinética de 60 mg de lomitapida en voluntarios sanos con función hepática normal en comparación con pacientes con insuficiencia hepática leve (categoría A de Child-Pugh) y moderada (categoría B de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática moderada, el área bajo curva (ABC) y la C_{max} de lomitapida fueron 164% y 361% más altos.



Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 18560
ORIENTAL FARMACÉUTICA S.C.S.A.

Versión Noviembre 2017

IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT

respectivamente, en comparación con los voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia hepática leve, el área bajo curva y la C_{\max} de lomitapida fueron 47% y 4% más altos, respectivamente, en comparación con los voluntarios sanos. No se ha estudiado la lomitapida en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntaje de 10 a 15 en la escala de Child-Pugh).


Insuficiencia renal

Se realizó un estudio abierto de dosis única para evaluar la farmacocinética de 60 mg del lomitapida en pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis en comparación con voluntarios sanos con función renal normal. Los voluntarios sanos tenían un clearance de creatinina estimado >80 ml / min según la ecuación de Cockcroft-Gault. En comparación con los voluntarios sanos, el ABC_{0-inf} y la C_{\max} de lomitapida fueron 40% y 50% más altos, respectivamente, en pacientes con enfermedad renal terminal que recibían hemodiálisis. No se estudiaron los efectos de la exposición de lomitapida en insuficiencia renal leve, moderada y severa y enfermedad renal terminal que aún no recibían diálisis.

Interacciones farmacológicas

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

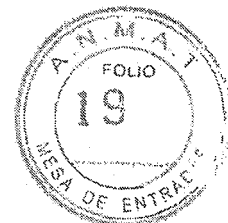
La lomitapida no induce los CYP 1A2, 3A4 o 2B6, inhibe el CYP3A4 y no inhibe los CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1. El M1 y el M3 no inducen los CYP 1A2, 3A4 o 2B6. El M1 y el M3 no inhiben los CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. La lomitapida no es un sustrato de la glicoproteína P, pero sin embargo la inhibe pero no inhibe a la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).


HUGO A. CERREYRA
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.


Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 116560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

Versión Noviembre 2017

IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT





Efectos de otros fármacos sobre la lomitapida

La **Tabla 1** resume el efecto de los fármacos coadministrados en el ABC y la C_{max} de la lomitapida.

Tabla 1: Efecto de los fármacos coadministrados en la exposición sistémica a la lomitapida

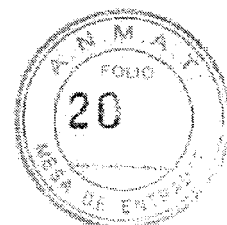
FÁRMACO COADMINISTRADO	DOSIFICACIÓN DEL FÁRMACO COADMINISTRADO	DOSIFICACIÓN DE LOMITAPIDA	RELACIÓN DE LA EXPOSICIÓN A LOMITAPIDA CON / SIN FÁRMACO COADMINISTRADO		
			SIN EFECTO = 1		
				ABC	C_{max}
Contraindicado con lomitapida					
Ketoconazol	200 mg dos veces al día por 9 días	60 mg dosis única		↑27	↑15
Es necesario un ajuste cuando se administra con lomitapida					
				ABC	C_{max}
Atorvastatina	80 mg una vez al día	20 mg dosis única		↑2	↑2.1
Etinilestradiol (EE)/ Norgestimato	0.035 mg EE/ 0.25 mg norgestimato una vez al día	20 mg dosis única		↑1.3	↑1.4
↑ = aumento					


HILDA A. VERGARA
 Presidente
 LABORATORIO ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.


 Farm. **SILVIA A. MANUEL**
 Co-Directora Técnica
 M.N. 16580
 ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

Versión Noviembre 2017

IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT



Efectos de la lomitapida en otros fármacos

La **Tabla 2** resume los efectos de la lomitapida en el ABC y la C_{máx} de los fármacos coadministrados.

Tabla 2: Efecto de la lomitapida en la exposición sistémica de los fármacos coadministrados

FÁRMACO COADMINISTRADO	DOSIFICACIÓN DEL FÁRMACO COADMINISTRADO	DOSIFICACIÓN DE LA LOMITAPIDA	MODIFICACIÓN DE LA EXPOSICIÓN AL FÁRMACO COADMINISTRADO CON / SIN LOMITAPIDA	ABC	C _{máx}
El ajuste de la dosificación es necesario en caso de administración concomitante con lomitapida.					
Simvastatina ^a	Dosis única de 40 mg	60 mg una vez al día x 7 días	Simvastatina ^a	↑99%	↑102%
			Ácido de simvastatina	↑71%	↑57%
	Dosis única de 20 mg	10 mg una vez al día x 7 días	Simvastatina ^a	↑62%	↑65%
			Ácido de simvastatina	↑39%	↑35%
Warfarina ^b	Dosis única de 10 mg	60 mg una vez al día x 12 días	Warfarina R(+)	↑28%	↑14%
			Warfarina S(-)	↑30%	↑15%
			RIN	↑7%	↑22%
No se requieren ajustes de dosis con los siguientes fármacos:					
Atorvastatina	Dosis única de 20 mg	60 mg una vez al día x 7 días	Ácido de atorvastatina	↓52%	↓63%
	Dosis única de 20 mg	10 mg una vez al día x 7 días	Ácido de atorvastatina	↑11%	↑19%
Rosuvastatina	Dosis única de 20 mg	60 mg una vez al día x 7 días	Rosuvastatina	↑32%	↑4%
	Dosis única de 20 mg	10 mg una vez al día x 7 días	Rosuvastatina	↑2%	↑6%
Fenofibrato micronizado	Dosis única de 145 mg	10 mg una vez al día x 7 días	Ácido fenofibrico	↓10%	↓29%
Ezetimiba	Dosis única de 10 mg	10 mg una vez al día x 7 días	Ezetimiba total	↑6%	↑3%
Niacina de liberación prolongada	Dosis única de 1.000 mg	10 mg una vez al día x 7 días	Ácido nicotínico	↑10%	↑11%
			Ácido nicotínico	↓21%	↓15%
Etinilestradiol	0,035 mg una vez al día x 28 días	50 mg una vez al día x 8 días	Etinilestradiol	↓8%	↓8%
Norgestimato	0,25 mg una vez al día x 28 días	50 mg una vez al día x 8 días	17-diacetil norgestimato	↑6%	↓2%

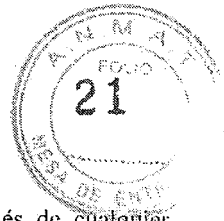
^a Limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios (o 40 mg diarios para pacientes que han tolerado previamente 80 mg diarios de simvastatina durante por lo menos un año sin pruebas de toxicidad muscular). Para otras recomendaciones de dosificación, consultar las informaciones de prescripción de simvastatina.

HUGO A. ALZARRA
 Presidente
 LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

Farm. SILVIA M. MANUEL
 Co-Directora Técnica
 M.N. 11560
 ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

Versión Noviembre 2017

IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT



Los pacientes que tomen warfarina deben tener controles regulares del RIN, especialmente después de cualquier modificación de la dosis del Juxtapid.

RIN = relación normalizada internacional; ↑ = aumento; ↓ = reducción

4. POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN- MODO DE ADMINISTRACIÓN

Inicio y mantenimiento del tratamiento

Antes de empezar el tratamiento con JUXTAPID:

- Medir los niveles de transaminasas (ALT, AST), de fosfatasa alcalina y de bilirrubina total
- Obtener una prueba de embarazo negativa en mujeres con potencial reproductivo y
- Comenzar una dieta baja en grasas con menos del 20% de la energía proveniente de las grasas.

El tratamiento con JUXTAPID lo debe iniciar un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos lipídicos.

La dosis inicial recomendada de JUXTAPID es de 5 mg una vez al día y debe escalarse gradualmente sobre la base de niveles de seguridad y tolerabilidad aceptables. Medir los niveles de transaminasas antes de realizar un incremento de dosis. Individualizar la dosis de mantenimiento de JUXTAPID, teniendo en cuenta las características del paciente tales como la meta del tratamiento y la respuesta al tratamiento, hasta 60 mg diarios como máximo, de acuerdo con lo descrito en la **Tabla 3**. Modificar la dosis en pacientes que reciben inhibidores débiles del CYP3A4 en forma concomitante y en aquellos con insuficiencia renal o insuficiencia hepática inicial. Monitorear transaminasas durante el tratamiento con JUXTAPID como se describe en *Advertencias y Precauciones* (Sección 6), y reducir o retener dosificación. También se deben ajustar las dosis en pacientes que desarrollen valores de transaminasas tres veces por encima del límite superior normal.

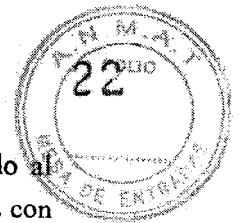
Tabla 3: Régimen recomendado para la titulación de dosis

DOSIS	DURACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN ANTES DE CONSIDERAR EL AUMENTO DE LA DOSIS AL SIGUIENTE NIVEL
5 mg al día	Por lo menos 2 semanas
10 mg al día	Por lo menos 4 semanas
20 mg al día	Por lo menos 4 semanas
40 mg al día	Por lo menos 4 semanas
60 mg al día	Dosis máxima recomendada

HUGO A. FERRELLI
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICA, S.L.S.A.
Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16599
ORIENTAL FARMACÉUTICA, S.L.S.A.

Versión Noviembre 2017

IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT



Para reducir el riesgo de desarrollar deficiencia de nutrientes liposolubles debido al mecanismo de acción de JUXTAPID en el intestino delgado, los pacientes tratados con JUXTAPID deben tomar suplementos diarios que contienen 400 unidades internacionales de vitamina E y por lo menos 200 mg de ácido linoleico, 210 mg de ácido alfa-linolénico (ALA), 110 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA) y 80 mg de ácido docosahexaenoico (DHA).

Administración

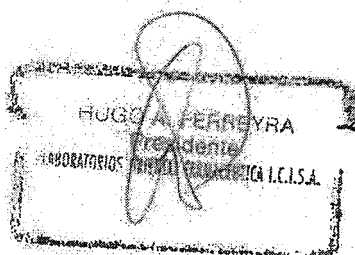
JUXTAPID debe tomarse, por lo menos dos horas después de la cena ya que la administración con alimentos puede aumentar el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales. Los pacientes deben ingerir las cápsulas de JUXTAPID enteras. No se deben abrir, triturar, disolver o masticar.

Dosificación con inhibidores del citocromo P450 3A4

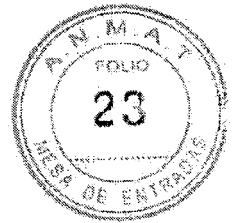
JUXTAPID está contraindicado con el uso concomitante de inhibidores moderados y fuertes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

La dosis máxima recomendada de JUXTAPID cuando se usa concomitantemente con inhibidores débiles del CYP3A4 (como alprazolam, amiodarona, amlodipina, atorvastatina, bicalutamida, cilostazol, cimetidina, ciclosporina, fluoxetina, fluvoxamina, ginkgo biloba, hidrastis canadensis [goldenseal], isoniacida, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ranitidina, ranozalina, ticagrelor, zileutón) es de 30 mg. Sin embargo, en el caso de uso de anticonceptivos orales la dosis máxima recomendada de JUXTAPID es 40 mg por día.

Si se inicia tratamiento con un inhibidor débil de CYP3A4 en un paciente que ya está tomando 10 mg de JUXTAPID por día o más, reduzca la dosis de JUXTAPID a la mitad; los pacientes que tomen 5 mg de JUXTAPID por día pueden continuar con la misma dosis. Posteriormente se puede considerar una titulación cautelosa de la dosis teniendo en cuenta la respuesta del LDL-C y la seguridad/tolerabilidad, hasta una dosis máxima recomendada de 30 mg por día, excepto cuando se administra con anticonceptivos orales, en cuyo caso la dosis máxima recomendada de lomitapida es de 40 mg por día.





Farm. SILVIA A. MARQUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA S.C.S.A.
IE-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT
pagina 9 de 31



Modificación de dosis en base a niveles elevados de transaminasas

La Tabla 4 resume las recomendaciones para el ajuste de dosis y el monitoreo de los pacientes que desarrollan niveles elevados de transaminasas durante el tratamiento con JUXTAPID.


HUGO A. FERREYRA
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA L.C.I.S.A.


Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16864
2018-36832131-APN-DERM#ANMAT
ORIENTAL FARMACEUTICA L.C.I.S.A.

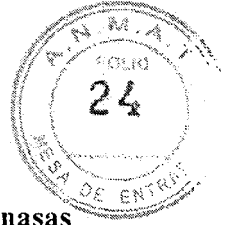


Tabla 4: Ajuste de dosis y monitorización de pacientes con niveles elevados de transaminasas

ALT o AST	RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO Y MONITOREO*
≥ 3 y < 5 veces el límite superior normal	<ul style="list-style-type: none">• Confirmar la elevación repitiendo la medición en el término de una semana.• En caso de confirmación, reducir la dosis y realizar más pruebas de función hepática, en el caso que no se hayan realizado (como fosfatasa alcalina, bilirrubina total y RIN);• Repetir las pruebas semanalmente y mantener las dosis en caso de indicios de función anormal del hígado (aumento de la bilirrubina o del RIN) si los niveles de transaminasa superan en 5 veces el límite superior normal o si los niveles de transaminasa no caen por debajo de 3 veces el límite superior normal en aproximadamente 4 semanas. En estos casos de anomalías persistentes o que empeoren, realizar asimismo las investigaciones necesarias para identificar la causa probable.• Si se reanuda la administración de JUXTAPID después que los niveles de transaminasas caigan por debajo de 3 veces el límite superior normal, considerar la reducción de dosis y el monitoreo más frecuente de los parámetros hepáticos relacionados
≥ 5 veces el límite superior normal	<ul style="list-style-type: none">• Retener la dosis, obtener más pruebas de función hepática en el caso que no se hayan realizado (como fosfatasa alcalina, bilirrubina total y RIN) y realizar las investigaciones necesarias para identificar la causa probable;• Si se reanuda la administración de JUXTAPID después que los niveles de transaminasas caigan por debajo de 3 veces el límite superior normal, reducir la dosis y monitorear los parámetros hepáticos relacionados con más frecuencia.

*Recomendaciones basadas en un límite superior normal de aproximadamente 30 a 40 unidades internacionales por litro.

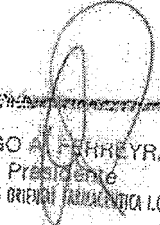
Si la elevación de los niveles de transaminasas está acompañada de síntomas clínicos de daño hepático (como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, ictericia, letargo y síntomas gripales), aumento de la bilirrubina por encima de 2 veces el límite superior normal o enfermedad hepática activa, interrumpir el tratamiento con JUXTAPID e investigar para identificar la causa probable.


Dosificación en pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con enfermedad renal terminal que reciben diálisis, no deben exceder los 40 mg diarios. No existen datos disponibles que orienten sobre la dosificación de otros pacientes con insuficiencia renal.

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática basal

Los pacientes con insuficiencia hepática leve (categoría A de Child-Pugh) no deben exceder los 40 mg diarios.


HUGO A. FREYRE
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.


Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.
página 11 de 31

Versión Noviembre 2017

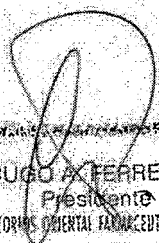
IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT

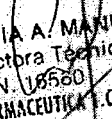


5. CONTRAINDICACIONES

JUXTAPID está contraindicado en los siguientes casos:

- Embarazo
- Administración concomitante de JUXTAPID con inhibidores moderados o fuertes del CYP3A4, ya que éstos pueden aumentar la exposición de JUXTAPID.
- Pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (categorías B o C de Child-Pugh) y pacientes con enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas séricas.


HUGO A. TERREYRA
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.


Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

Versión Noviembre 2017

IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT



6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Riesgo de hepatotoxicidad

JUXTAPID puede aumentar los niveles de transaminasas y causar esteatosis hepática. Se desconoce hasta qué punto la esteatosis hepática vinculada a JUXTAPID promueve la elevación de las transaminasas. Aunque no se hayan reportado casos de insuficiencia hepática (elevación de transaminasas con aumento de bilirrubina o RIN) o falla hepática, JUXTAPID podría inducir la esteatohepatitis, que puede llevar a la cirrosis a lo largo de los años. Los estudios clínicos para determinar la seguridad y la eficacia de JUXTAPID en HFHo, no habrían podido detectar este resultado adverso, debido al bajo número de pacientes y a la escasa duración.

Elevación de las transaminasas

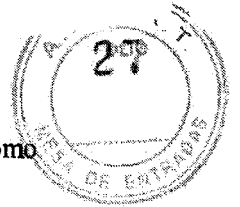
La elevación de las transaminasas [la alanina aminotransferasa (ALT) y / o la aspartato aminotransferasa (AST)] está relacionada con JUXTAPID. En el ensayo clínico, 10 (34%) de los 29 pacientes con HFHo tuvieron por lo menos un aumento de la ALT o AST $\geq 3x$ el límite superior normal, y 4 (14%) de los pacientes sufrieron por lo menos un aumento de la ALT o AST $\geq 5x$ el límite superior normal. No hubo elevaciones concomitantes o clínicamente significativas de la bilirrubina, RIN o fosfatasa alcalina.

Durante el ensayo clínico de 78 semanas de duración en pacientes con HFHo, ningún paciente interrumpió el tratamiento prematuramente debido a la elevación de las transaminasas. Entre los 19 pacientes que se enrolaron en el estudio de extensión en HFHo uno interrumpió el tratamiento debido al aumento de las transaminasas, que persistió pese a varias reducciones de dosis. Un paciente interrumpió el tratamiento temporalmente debido a una elevación significativa de las transaminasas (ALT 24 veces el límite superior normal y AST 13 veces el límite superior normal) que tuvo varias causas posibles, incluyendo una interacción farmacológica entre JUXTAPID y la claritromicina, un inhibidor fuerte del CYP3A4.

HUGO A. FERREYRA
PRESIDENTE
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16550 IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A.

Versión Noviembre 2017

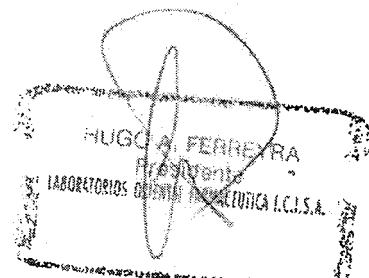


Antes de iniciar JUXTAPID y durante tratamiento, monitorear transaminasas como recomendado en la Tabla 5.

Tabla 5: Recomendaciones para Monitorear Transaminasas

TIEMPO	RECOMENDACIONES
Antes de iniciar tratamiento	<ul style="list-style-type: none">• Medir los niveles de ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina total• Si las pruebas basales de función hepática son anormales, se puede considerar el inicio del tratamiento con JUXTAPID una vez que se tomen las medidas adecuadas y después que se resuelvan o se hayan encontrado las explicaciones adecuadas para tales anomalías.• JUXTAPID está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa o enfermedad activa del hígado, incluyendo elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas séricas [ver Contraindicaciones (Sección 5)].
Durante el primer año	<ul style="list-style-type: none">• Medir los resultados de las pruebas de función hepática (ALT y AST, como mínimo) antes de cada aumento de dosis o cada mes, lo que ocurra primero
Después del primer año	<ul style="list-style-type: none">• Medir los resultados de las pruebas de función hepática (ALT y AST, como mínimo) al menos cada tres meses y antes de cualquier aumento de dosis.
En cualquier momento durante el tratamiento	<ul style="list-style-type: none">• Si las transaminasas son anormales, reducir o retener la dosis de JUXTAPID y monitorear como recomendado [ver Posología/Dosificación – Modo de Administración (sección 4)].• Discontinuar el tratamiento con JUXTAPID en caso de aumentos persistentes o clínicamente significativos.• Si la elevación de los niveles de transaminasas se acompaña de síntomas clínicos de daño hepático (como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, ictericia, letargo y síntomas gripales), aumento de la bilirrubina por encima de 2 veces el límite superior normal o enfermedad activa del hígado, interrumpir el tratamiento con JUXTAPID e identificar la causa probable.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.



IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT



Esteatosis hepática

JUXTAPID aumenta la grasa hepática, con o sin aumento concomitante de las transaminasas. La esteatosis hepática es un factor de riesgo de hepatopatía progresiva, incluyendo la esteatohepatitis y la cirrosis. Se desconocen las consecuencias de la esteatosis hepática a largo plazo relacionadas con el tratamiento con JUXTAPID. Durante el ensayo clínico en pacientes con HFHo, el aumento absoluto de la mediana de grasa hepática fue del 6% después de 26 y 78 semanas de tratamiento, respecto del 1% al momento basal medido por espectroscopia de resonancia magnética (ERM). Los datos clínicos indican que la acumulación de grasa hepática es reversible tras interrumpir el tratamiento con JUXTAPID, aunque se desconoce si habrá secuelas histológicas, especialmente después de uso prolongado; no se realizaron biopsias del hígado en el estudio clínico en pacientes con HFHo.

El alcohol puede aumentar los niveles de grasa hepática y provocar o exacerbar el daño hepático. Se recomienda que los pacientes que toman JUXTAPID no consuman más de una medida de bebida alcohólica al día.

Debe tenerse precaución cuando se usa JUXTAPID con otros medicamentos con potencial hepatotóxico conocido, como la isotretinoína, la amiodarona, el acetaminofén (>4 g/día durante ≥ 3 días/semana), metotrexato, las tetraciclinas y el tamoxifeno. Se desconoce el efecto de la administración concomitante de JUXTAPID con otros medicamentos hepatotóxicos. Sería conveniente garantizar un control más frecuente de las pruebas de función hepática.

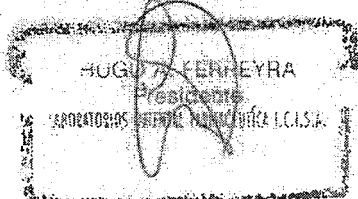
No se realizaron estudios del uso concomitante de JUXTAPID con otros agentes reductores del LDL que también pueden aumentar la grasa hepática. Por lo tanto, no se recomienda el uso combinado de dichos agentes.

Toxicidad fetal / embrionaria

JUXTAPID puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas de acuerdo con hallazgos en estudios de teratogenicidad en ratas y hurones. Las mujeres con potencial reproductivo deben tener una prueba negativa de embarazo antes de iniciar el tratamiento con JUXTAPID y deben usar un método anticonceptivo eficiente mientras dure el tratamiento. Los anticonceptivos orales son inhibidores débiles del CYP3A4.

Absorción reducida de vitaminas liposolubles y de ácidos grasos en suero

Debido a su mecanismo de acción en el intestino delgado, JUXTAPID puede reducir la absorción de nutrientes liposolubles. En el ensayo clínico en HFHo, los pacientes recibieron en forma diaria suplementos dietarios de vitamina E, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico (ALA), ácido



Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 15550
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A.

Versión Noviembre 2017

IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT



eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). En este ensayo, los niveles medios de vitamina E, ALA, ácido linoleico, EPA, DHA y ácido araquidónico en el suero, disminuyeron desde el comienzo a la Semana 26, pero se mantuvieron por encima del límite inferior del valor basal de referencia. No se observaron consecuencias clínicas adversas debido a estas reducciones con el tratamiento de JUXTAPID de 78 semanas de duración. Los pacientes tratados con JUXTAPID deben tomar suplementos diarios que contengan 400 unidades internacionales de vitamina E y por lo menos 200 mg de ácido linoleico, 210 mg de ALA, 110 mg de EPA y 80 mg de DHA. Los pacientes con enfermedades crónicas del intestino o del páncreas con predisposición a la malabsorción, pueden correr un riesgo mayor de deficiencia de estos nutrientes con el uso de JUXTAPID.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el estudio clínico en HFHo, 27 (93%) de los 29 pacientes reportaron reacciones adversas gastrointestinales. El 79% de los pacientes tuvo diarrea, el 65% náuseas, el 38% dispepsia y el 34% vómitos. En por lo menos un 20% de los pacientes se reportaron otras reacciones que incluyeron dolor abdominal, malestar abdominal, distensión abdominal, constipación y flatulencia. De los 29 pacientes incluidos en el estudio clínico en HFHo, 6 (21%) reportaron reacciones adversas gastrointestinales de severa intensidad; las más comunes fueron: diarrea (4 pacientes, 14%), vómitos (3 pacientes, 10%) y dolor, distensión y / o malestar abdominal (2 pacientes, 7%). Las reacciones gastrointestinales de 4 pacientes contribuyeron a la discontinuación temprana del estudio.

El uso de JUXTAPID ha sido asociado a diarrea severa y deshidratación en el contexto posterior a la comercialización. Se debe tener precaución en pacientes vulnerables (p. ej., pacientes ancianos o pacientes que toman diuréticos) debido al consiguiente riesgo de hipovolemia e hipotensión. Indique al paciente que detenga el uso de JUXTAPID y contacte a su médico si se produce diarrea grave o si tienen síntomas de depleción de volumen como aturdimiento, disminución de la producción de orina o cansancio. En tales casos, considere reducir la dosis o suspender el uso de JUXTAPID.

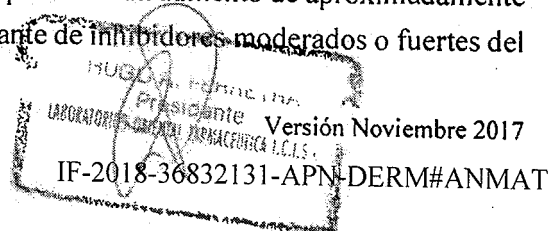
La absorción de medicamentos concomitantes administrados por vía oral puede verse afectada en pacientes que sufren diarrea o vómitos.

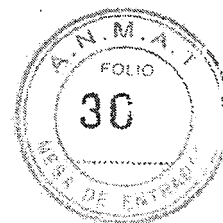
Para reducir el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales, los pacientes deben seguir una dieta hipograsa que les proporcione menos del 20% de la energía proveniente de la grasa y la dosis de JUXTAPID debe aumentar gradualmente.

Uso concomitante de inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores del CYP3A4 aumentan la exposición de lomitapida, con un aumento de aproximadamente 27 veces en el caso de los inhibidores fuertes. El uso concomitante de inhibidores moderados o fuertes del

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16562
ORIENTAL FARMACÉUTICA S.C.S.A.





CYP3A4 con JUXTAPID está contraindicado [En el estudio clínico de JUXTAPID, un paciente con HFHo registró un aumento significativo de las transaminasas (ALT 24 veces el límite superior normal y AST 13 veces el límite superior normal) pocos días después de haber iniciado la administración de claritromicina, un inhibidor fuerte del CYP3A4. Si no se puede evitar el tratamiento con inhibidores moderados o fuertes del CYP3A4, se debe interrumpir JUXTAPID durante el curso de este tratamiento.

El jugo de pomelo debe omitirse de la dieta durante el tratamiento con JUXTAPID.

Los inhibidores débiles del CYP3A4 pueden aumentar la exposición de lomitapida en aproximadamente el doble; por lo tanto, cuando se administra JUXTAPID con inhibidores débiles del CYP3A4, la dosis de JUXTAPID debe reducirse a la mitad. Puede considerarse entonces un ajuste prudente de la dosis según la respuesta del colesterol LDL y la seguridad/tolerabilidad hasta una dosis máxima recomendada de 30 mg por día, excepto cuando se administra con anticonceptivos orales, en cuyo caso la dosis máxima recomendada de lomitapida es de 40 mg por día.

Riesgo de miopatía con el uso concomitante de simvastatina o lovastatina

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, con monoterapia de simvastatina y lovastatina, está relacionado con la dosis. Lomitapida aproximadamente duplica la exposición a la simvastatina, por lo que se recomienda la reducción de la dosis de simvastatina al 50% al inicio de la administración de JUXTAPID. Al tomar JUXTAPID, limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios (o 40 mg diarios para pacientes que han tolerado 80 mg diarios de simvastatina durante por lo menos un año sin evidencias de toxicidad muscular). Consultar las informaciones de prescripción de simvastatina para obtener otras recomendaciones de dosificación.

No se ha estudiado la interacción entre la lovastatina y la lomitapida. Sin embargo, las enzimas metabolizadoras y los transportadores responsables de la eliminación de lovastatina y simvastatina son parecidos, lo que indica que JUXTAPID puede aumentar la exposición de lovastatina. Por lo tanto, se debe considerar la reducción de la dosis de lovastatina al iniciar el tratamiento con JUXTAPID.

Riesgo de anticoagulación supra o subterapéutica con warfarina

JUXTAPID aumenta las concentraciones de warfarina en plasma.

Los aumentos de dosis de JUXTAPID pueden llevar hemorragias y las reducciones de dosis JUXTAPID puede predisponer trombosis. La dificultad en el control del RIN causó la discontinuación temprana del estudio clínico en HFHo, en uno de cinco pacientes que tomaba warfarina en forma concomitante. Los pacientes que tomen warfarina deben tener controles regulares del RIN, especialmente después de

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 19560
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FERREYRA
Presidente
LABORATORIO ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A. Versión Noviembre 2017
IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT



cualquier modificación de la dosis de JUXTAPID. Se debe ajustar la dosis de warfarina según esté clínicamente indicado.

Riesgo de malabsorción en enfermedades hereditarias raras de intolerancia a la galactosa

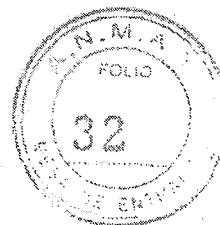
Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa / galactosa deben evitar el uso de JUXTAPID, ya que puede provocar diarrea y malabsorción.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.S.A.

HUGO A. FERRER
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.S.A.

Version Noviembre 2017

IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT



7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Inhibidores moderados y fuertes del CYP3A4

Se ha demostrado que un inhibidor fuerte del CYP3A4 aumenta la exposición de lomitapida en aproximadamente 27 veces. El uso concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A4 (como boceprevir, claritromicina, conivaptan, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir / ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, tipranavir / ritonavir, el voriconazol) con la lomitapida está contraindicado. El uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A4 (como el amprenavir, aprepitant, atazanavir, la ciprofloxacina, el crizotinib, el darunavir / ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo) no ha sido estudiado, pero el uso concomitante con lomitapida está contraindicado ya que la exposición de lomitapida probablemente aumentará considerablemente en presencia de estos inhibidores.

Los pacientes deben evitar el jugo de pomelo al tomar JUXTAPID.

Inhibidores débiles de CYP3A4

Los inhibidores débiles del CYP3A4 (como alprazolam, amiodarona, amlodipina, atorvastatina, bicalutamida, cilostazol, cimetidina, ciclosporina, fluoxetina, fluvoxamina, ginkgo, hidratis canadensis [goldenseal], isoniacida, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ranitidina, ranozalina, ticagrelor, zileutón) pueden aumentar la exposición de lomitapida a aproximadamente el doble. Cuando se administra con inhibidores débiles de CYP3A4, la dosis de JUXTAPID debe reducirse a la mitad. Puede considerarse entonces un ajuste prudente de la dosis de JUXTAPID según la respuesta del colesterol LDL y la seguridad/tolerabilidad hasta una dosis máxima recomendada de 30 mg por día, excepto cuando se administra con anticonceptivos orales, en cuyo caso la dosis máxima recomendada de lomitapida es de 40 mg por día.

Warfarina

La lomitapida aumenta las concentraciones en plasma de la warfarina R (+) y la warfarina S (-) en aproximadamente un 30% y el RIN en un 22%. Los pacientes que tomen warfarina deben tener controles regulares del RIN, especialmente después de cualquier modificación de la dosis de lomitapida. Se debe ajustar la dosis de warfarina según esté clínicamente indicado.

Simvastatina y lovastatina

El riesgo de miopatía, incluyendo rabiomólisis, con monoterapia de simvastatina y lovastatina, está relacionado con la dosis. Lomitapida aproximadamente aumenta la exposición de simvastatina casi al doble, por lo que se recomienda reducción de la dosis de simvastatina al 50% al iniciar la administración

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16560
FARMACÉUTICA S.C.S.A.

HUGO A. FERREYR
Firmante
IF 2018-36832131-APN-DERM#ANMAT
Versión Noviembre 2017



de JUXTAPID]. Al tomar JUXTAPID, limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios (o 40 mg diarios para pacientes que han tolerado 80 mg diarios de simvastatina durante por lo menos un año sin evidencias de toxicidad muscular). Consultar las informaciones de prescripción de simvastatina para otras recomendaciones de dosificación de simvastatina.

No se ha estudiado la interacción entre lovastatina y lomitapida. Sin embargo, las enzimas metabolizadoras y los transportadores responsables de la eliminación de lovastatina y simvastatina son parecidos, lo que indica que JUXTAPID puede aumentar la exposición de lovastatina. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la reducción de la dosis de lovastatina al empezar la terapia con JUXTAPID.

Sustratos de glicoproteína P

La lomitapida inhibe la glicoproteína P (P-gp) que extrusa las drogas de las células. La coadministración de lomitapida con sustratos de la glicoproteína P (como aliskiren, ambrisentan, colchicina, dabigatran etexilato, digoxina, everolimus, fexofenadina, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sirolimus, sitagliptina, talinolol, tolvaptán, topotecán) puede aumentar la absorción de los sustratos de la glicoproteína P. Debe considerarse la reducción de la dosis del sustrato de la glicoproteína P durante la administración concomitante con lomitapida.

Secuestrantes de ácidos biliares

No se han realizado estudios de la interacción de JUXTAPID con secuestrantes de ácidos biliares. Entre la administración de JUXTAPID y la de secuestrantes de ácidos biliares debe existir un intervalo de por lo menos 4 horas, ya que los secuestrantes de ácidos biliares pueden interferir en la absorción de medicamentos por vía oral.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

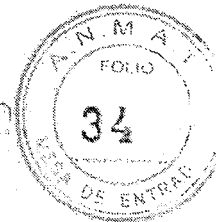
Categoría de embarazo X JUXTAPID está contraindicado durante el embarazo porque JUXTAPID puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea el resultado de los mismos, en las mujeres expuestas a JUXTAPID durante el embarazo.

SILVIA A. MANUEL
Directora Técnica
M.N. 18580
FARMACEUTICA P.L.S.A.

HUBO A. KERREYRA
Presidente
LABORATORIO 2018-36832131-APN-DERM#ANMAT



Resumen de riesgos

JUXTAPID está contraindicado durante el embarazo porque JUXTAPID puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La exposición a lomitapida en ratas y hurones durante la organogénesis, resultó ser teratogénica a dosis consideradas inferiores a la exposición terapéutica humana de 60 mg (ABC = 67 ng*h/ml).

No hubo evidencia de teratogenicidad en conejos expuestos a una dosis 3 veces mayor a la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 60 mg sobre la base del área de superficie corporal. Se observó mortalidad embrionaria / fetal en conejos expuestos a dosis 6 veces la DHMR. Si este fármaco se administra durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento con este medicamento, la paciente debe ser advertida del posible riesgo para el feto.

Datos de pruebas con animales

La administración de dosis de 0.04, 0.4 o 4 mg / kg/ día de lomitapida por alimentación oral forzada a ratas preñadas desde el sexto día de gestación hasta la organogénesis, se relacionó con malformaciones fetales con ≥ 2 veces la exposición a DHMR (60 mg) cuando se comparan las ABC en plasma. Entre las malformaciones fetales se observó: hernia umbilical, gastrosquisis, ano imperforado, alteraciones de la forma y tamaño del corazón, mala rotación de los miembros, malformaciones esqueléticas de la cola y osificación retardada de los huesos craneales, vertebrales y pélvicos.

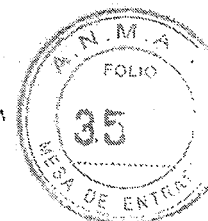
La administración de dosis de 1, 6, 4, 10 ó 25 mg / kg/ día de lomitapida por alimentación oral forzada a hurones preñadas desde el duodécimo día de gestación hasta la organogénesis, se relacionó con toxicidad materna y malformaciones fetales en un rango de exposiciones menores a la DHMR y hasta 5 veces la DHMR. Entre las malformaciones fetales se observó: hernia umbilical, miembros cortos o con rotación medial, dedos ausentes o fusionados en las patas, paladar hendido, párpados entre abiertos (malformación por la que no llegan a cerrar totalmente el ojo), orejas de implantación baja y cola enroscada.

La administración de dosis de 0.1, 1 ó 10 mg / kg/ día de lomitapida por alimentación oral forzada a conejas preñadas desde el sexto día de gestación hasta la organogénesis, no estuvo relacionada con los efectos adversos en exposiciones sistémicas hasta 3 veces la DHMR de 60 mg sobre la base de la comparación del área de superficie corporal. El tratamiento con dosis de ≥ 20 mg / kg/ día, ≥ 6 veces la DHMR, resultó en letalidad embrionaria / fetal.

La administración de dosis de 0.1, 0.3 ó 1 mg / kg/ día de lomitapida por alimentación oral forzada a ratas embarazadas desde el séptimo día de gestación hasta el final del amamantamiento en el día 20, se asoció a malformaciones en las exposiciones sistémicas equivalentes a la exposición humana a la DHMR de 60 mg basados en el ABC. La mortalidad de las crías se produjo a dosis 4 veces la DHMR.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 11656
ORIENTAL FARMACÉUTICA, S.C.S.A.

FUGO V. FERREYRA
LABORATORIOS
Versión Noviembre 2017
LABORATORIOS IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT



Lactancia

Se desconoce si lomitapida se excreta en la leche humana, se debe evitar el uso de JUXTAPID durante la lactancia. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y a causa del potencial de tumorigenicidad demostrado de lomitapida en un estudio con ratones de 2 años de duración, se debe tomar una decisión respecto de la interrupción de la lactancia o de la administración del fármaco, considerando la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de JUXTAPID no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si presentan una reacción diferente de la observada en los participantes más jóvenes. En otras experiencias clínicas reportadas no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes mayores y los más jóvenes. En general, las dosis deben seleccionarse de manera cuidadosa en pacientes mayores, debido a una frecuencia mayor de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes y otras terapias farmacológicas.

Mujeres con potencial reproductivo

JUXTAPID puede causar daño fetal. Las mujeres que se embarazan durante el tratamiento con JUXTAPID deben interrumpir inmediatamente la administración de JUXTAPID y notificar a su médico.

Prueba de embarazo

Las mujeres con potencial reproductivo deben presentar una prueba de embarazo negativa antes de empezar el tratamiento con JUXTAPID.

Contracepción

Las mujeres con potencial reproductivo deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con JUXTAPID. Los anticonceptivos orales son inhibidores débiles del CYP3A4. Debido a que la absorción hormonal de los anticonceptivos orales puede ser incompleta si se producen vómitos o diarrea durante el tratamiento con JUXTAPID, se requiere el uso de métodos anticonceptivos adicionales.

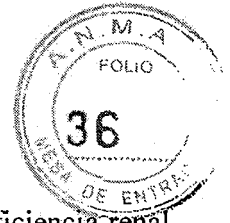
Insuficiencia renal

Los pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis no deben exceder los 40 mg diarios, ya que la exposición de lomitapida en estos pacientes aumentó aproximadamente el 50% en comparación con

Farm. SILVIA A. MANRIQUE
Co-Directora Técnica
M.A. 10/00
ORIENTAL FARMACÉUTICA S.A.S.A.

HUGO A. FERREYRA
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICA S.A.S.A.
IR-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT

Versión Noviembre 2017



voluntarios sanos. No se han estudiado los efectos de la exposición a lomitapida, en insuficiencia renal leve, moderada y severa, incluyendo pacientes con enfermedad renal terminal que aún no recibían diálisis. Sin embargo, es posible que los pacientes con insuficiencia renal que aún no reciban diálisis experimenten aumentos en la exposición al lomitapida por encima del 50%.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve (categoría A de Child-Pugh) no deben exceder los 40 mg diarios, ya que la exposición de estos pacientes al lomitapida aumentó aproximadamente el 50% en comparación con voluntarios sanos. JUXTAPID está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (categoría B de Child-Pugh) o severa (categoría C de Child-Pugh), ya que la exposición a lomitapida de pacientes con insuficiencia hepática moderada aumento un 164% en comparación con voluntarios sanos.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 18560
ORIENTAL FARMACÉUTICA S.C.S.A.

HUGO A. FERREYRA
Presidente
LABORATORIO ORIENTAL FARMACÉUTICA S.C.S.A.
IF-2018-3683213 | APN-DERM#ANMAT

Versión Noviembre 2017



8. REACCIONES ADVERSAS

Se han observado y discutido de manera detallada las siguientes reacciones adversas significativas en otras secciones de la etiqueta:

- Riesgo de hepatotoxicidad;
- Absorción reducida de vitaminas liposolubles y ácidos grasos en suero;
- Reacciones gastrointestinales adversas.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variadas, no se puede establecer una comparación directa de los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos.


Se realizó un estudio abierto de rama única de 78 semanas de duración en 29 pacientes con HFHo, de los cuales 23 cumplieron por lo menos un año de tratamiento. La dosis inicial de JUXTAPID fue de 5 mg diarios, con una titulación de hasta 60 mg diarios durante un periodo de 18 semanas basándose en la seguridad y la tolerabilidad. En este estudio, la edad media fue de 30.7 años (franja etaria: 18 a 55 años), 16 (55%) pacientes eran varones, 25 (86%) pacientes eran blancos, 2 (7%) eran asiáticos, 1 (3%) era de raza negra y 1 (3%) era mestizo.

De los 29 pacientes con HFHo que participaron en el estudio clínico, cinco (17%) discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa. Entre las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento se observó: diarrea (2 pacientes, 7%) y dolor abdominal, náuseas, gastroenteritis, pérdida de peso, dolor de cabeza y dificultad en el control del RIN bajo warfarina (1 paciente por cada evento, 3%).

Las reacciones adversas más comunes fueron gastrointestinales, reportadas por 27 (93%) de los 29 pacientes. Entre las reacciones adversas reportadas por ≥ 8 (28%) pacientes en el estudio clínico en HFHo, se observó diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia y dolor abdominal. Otras reacciones adversas comunes, reportadas por 5 a 7 (17% -24%) pacientes incluyeron pérdida de peso, malestar abdominal, distensión abdominal, constipación, flatulencia, aumento de los niveles de ALT, dolor de pecho, gripe, nasofaringitis y fatiga.

En la

Tabla se presentan las reacciones adversas observadas en por lo menos el 10% de los pacientes durante el estudio clínico en HFHo


Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16260
ORIENTAL FARMACÉUTICA S.C.S.A.



HUGO A. ARREYA
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICOS S.C.S.A.
Versión Noviembre 2017
IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT



Tabla 6: Reacciones adversas observadas en $\geq 10\%$ de los pacientes en el estudio clínico en HFHo

REACCIÓN ADVERSA	N (%)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Diarrea	23 (79)
Náuseas	19 (65)
Dispepsia	11 (38)
Vómitos	10 (34)
Dolor abdominal	10 (34)
Malestar abdominal	6 (21)
Distensión abdominal	6 (21)
Constipación	6 (21)
Flatulencia	6 (21)
Reflujo gastroesofágico	3 (10)
Urgencia defecatoria	3 (10)
Tenesmo rectal	3 (10)
<i>Infecciones</i>	
Gripe	6 (21)
Nasofaringitis	5 (17)
Gastroenteritis	4 (14)
<i>Investigaciones</i>	
Pérdida de peso	7 (24)
Aumento de la ALT	5 (17)
<i>Trastornos generales</i>	
Dolor de pecho	7 (24)
Fatiga	5 (17)
Fiebre	3 (10)
<i>Trastornos músculo esqueléticos</i>	
Dolor de espalda	4 (14)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Dolor de cabeza	3 (10)
Mareos	3 (10)
<i>Trastornos respiratorios</i>	
Dolor faringolaríngeo	4 (14)
Congestión nasal	3 (10)
<i>Trastornos cardiacos</i>	
Angina de pecho	3 (10)
Palpitaciones	3 (10)

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 1156
MENTAL FARMACUTICA S.A.

HUGO A. FREYRA
Residente
LABORATORIOS S.A. 2018-36832131-APN-DERM#ANMAT

Versión Noviembre 2017



De los 29 pacientes, 8 (28%) reportaron reacciones adversas severas, siendo las más comunes: diarrea (4 pacientes, 14%), vómitos (3 pacientes, 10%), aumento de la ALT o hepatotoxicidad (3 pacientes, 10%) y dolor, distensión y / o malestar abdominal (2 pacientes, 7%).

Elevación de las transaminasas

Durante el estudio clínico en HFHo, 10 (34%) de los 29 pacientes tuvieron como mínimo una elevación de la ALT y/o AST ≥ 3 veces el límite superior normal (véase la **Tabla 7**). No se observaron elevaciones clínicamente significativas de la bilirrubina total o la fosfatasa alcalina. En general, los niveles de las transaminasas disminuyeron en el término de una a cuatro semanas después de la reducción de la dosis o de la interrupción de JUXTAPID.

Tabla 7: Incidencia del aumento en el nivel de las transaminasas en pacientes durante el estudio clínico en HFHo

	N (%)
Total de pacientes	29
Nivel máximo de ALT	
≥ 3 a < 5 veces el límite superior normal	6 (21%)
≥ 5 a < 10 veces el límite superior normal	3 (10%)
≥ 10 a < 20 veces el límite superior normal	1 (3%)
≥ 20 veces el límite superior normal	0
Nivel máximo de AST	
≥ 3 a < 5 veces el límite superior normal	5 (17%)
≥ 5 a < 10 veces el límite superior normal	1 (3%)
≥ 10 a < 20 veces el límite superior normal	0
≥ 20 veces el límite superior de normalidad	0

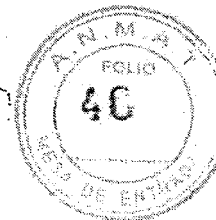
El límite superior normal (LSN) varió de 33 a 41 unidades internacionales/L para la ALT y de 36 a 43 unidades internacionales/L para la AST.

Entre los 19 pacientes que se enrolaron en el estudio de extensión en HFHo, uno discontinuó el tratamiento debido al aumento de las transaminasas, que persistió pese a varias reducciones de dosis, y uno discontinuó el tratamiento temporalmente debido a un aumento significativo de las transaminasas (24 veces el LSN para la ALT y 13 veces el LSN para la AST)) que tuvo varias causas posibles, incluyendo una interacción farmacológica entre JUXTAPID y la claritromicina, un inhibidor fuerte del CYP3A4.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 6599
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICA S.R.L.S.A.

HUGO A. CHREYHA
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICA S.R.L.S.A.
IF-2018-36832134-APN-DERM#ANMAT

Versión Noviembre 2017



Esteatosis hepática

Se midió prospectivamente la grasa hepática por espectroscopia de resonancia magnética (ERM) en todos los pacientes elegibles durante el estudio clínico en HFHo. Después de 26 semanas, el aumento absoluto en la mediana de la grasa hepática fue de 6% respecto del valor basal y el aumento absoluto en la mediana fue del 8% (rango: 0% a 30%). Después de 78 semanas, el aumento absoluto en la mediana de la grasa hepática respecto del valor basal fue de 6% y el aumento absoluto en la mediana fue del 7% (rango: 0% a 18%). En por lo menos una ocasión durante el estudio, 18 (78%) de los 23 pacientes con datos evaluables, mostraron un aumento de la grasa hepática >5% y 3 (13%) presentaron un aumento >20%. Los datos disponibles de pacientes que tuvieron mediciones a repetición después de interrumpir el tratamiento con JUXTAPID, muestran que la acumulación de grasa hepática es reversible, pero se desconoce si quedan secuelas histológicas.

Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de JUXTAPID.

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a JUXTAPID.

Trastornos musculoesqueléticos: Mialgia

Reacciones cutáneas: Alopecia

9. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

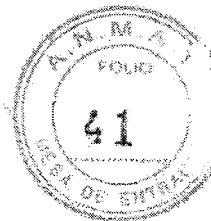
Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad en ratones de 2 años de duración, se administraron en la dieta dosis de 0.3, 1.5, 7.5, 15 ó 45 mg / kg al día, mediante la alimentación. Se registraron aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de adenomas en el hígado y carcinomas en machos que tomaron dosis ≥ 1.5 mg / kg/ día (≥ 2 veces la DHMR de 60 mg basándose en el ABC) y en hembras que recibieron ≥ 7.5 mg / kg/ día (≥ 10 veces la exposición humana a 60 mg basándose en el ABC). La incidencia de carcinomas en el intestino delgado de machos y la combinación de adenomas y carcinomas en hembras, aumentaron significativamente a dosis ≥ 15 mg / kg/ (≥ 23 veces la exposición humana a 60 mg basándose en el ABC).

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas, se administraron durante 99 semanas dosis de 0.25, 1.7 ó 7.5 mg / kg/ día de lomitapida por alimentación forzada a machos, y dosis de 0.03, 0.35 ó 2.0 mg / kg/ día a hembras. Aunque el diseño del estudio no haya sido óptimo, no se registraron

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 116500
ORIENTAL FARMACÉUTICA S.R.L.S.A.

HUGO A. FERREYRA
Presidente
LABORATORIO ORIENTAL S.R.L.S.A.
Versión Noviembre 2017
IT-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT



aumentos estadísticamente significativos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores en exposiciones de hasta 6 veces (machos) y 8 veces (hembras) superiores a la exposición humana a la DHMR basándose en el ABC. Lomitapida no exhibió potencial genotóxico en una serie de estudios, incluyendo el ensayo de mutación inversa de bacterias (Ames) in vitro, un ensayo de citogenética in vitro que usa linfocitos humanos primarios y un estudio oral de micronúcleos en ratas. Lomitapida no afectó la fertilidad de las ratas a dosis de hasta 5 mg / kg / día en exposiciones sistémicas consideradas 4 (hembras) y 5 (machos) veces más altas que las de humanos a 60 mg basándose en el ABC.

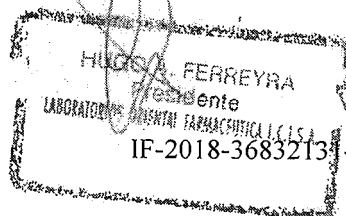
10. ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la seguridad y la eficacia de JUXTAPID como adyuvante de una alimentación con bajo contenido graso y otros tratamientos hipolipemiantes, incluso aféresis de LDL (si estaba disponible), en un estudio multinacional abierto de rama única de 78 semanas de duración con 29 pacientes adultos con HFHo. El diagnóstico de HFHo se definió por la presencia de por lo menos uno de los siguientes criterios clínicos: (1) mutación o mutaciones funcionales documentadas en ambos alelos receptores de LDL o alelos con efecto conocido sobre la funcionalidad de los receptores de LDL; o (2) actividad de los receptores de LDL <20% del normal en los fibroblastos de la piel; o (3) CT no tratado >500 mg/dl y TG <300 mg/dl y ambos padres con CT no tratado y documentado > 250 mg / dl.

Entre los 29 pacientes enrolados, la edad media fue de 30,7 años (franja etaria: de 18 a 55 años), 16 (55%) eran hombres y la mayoría (86%) eran caucásicos. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 25,8 kg / m², incluyendo cuatro pacientes que reunían criterios de IMC para obesidad; un paciente tenía diabetes tipo 2. Los tratamientos hipolipemiantes concomitantes incluyeron uno o más de los siguientes: estatinas (93%), ezetimiba (76%), ácido nicotínico (10%), secuestrantes de ácidos biliares (3%) y fibrato (3%); 18 (62%) recibían aféresis.

Tras un periodo de seis semanas de run-in [pre inclusión] para la estabilización de los tratamientos hipolipemiantes, incluyendo un programa de aféresis de LDL si correspondía, se empezó el tratamiento con JUXTAPID con 5 mg diarios, con una titulación de dosis diarias de 10, 20, 40 y 60 mg en las semanas 2, 6, 10 y 14, respectivamente, basándose en la tolerabilidad y niveles aceptables de transaminasas. Se instruyó a los pacientes que debían mantener una alimentación con bajo contenido graso (<20% de calorías provenientes de grasas) y tomar suplementos dietarios que les suministraban aproximadamente 400 unidades internacionales de vitamina E, 210 mg de ácido alfa-linolénico (ALA), 200 mg de ácido linoléico, 110 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA) y 80 mg de ácido docosahexaenoico (DHA) al día. Después de la evaluación de la eficacia en la Semana 26, los pacientes continuaron tomando JUXTAPID por otras 52 semanas para evaluar la seguridad a largo plazo. Durante esta fase de seguridad, no se aumentó

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 19567
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.



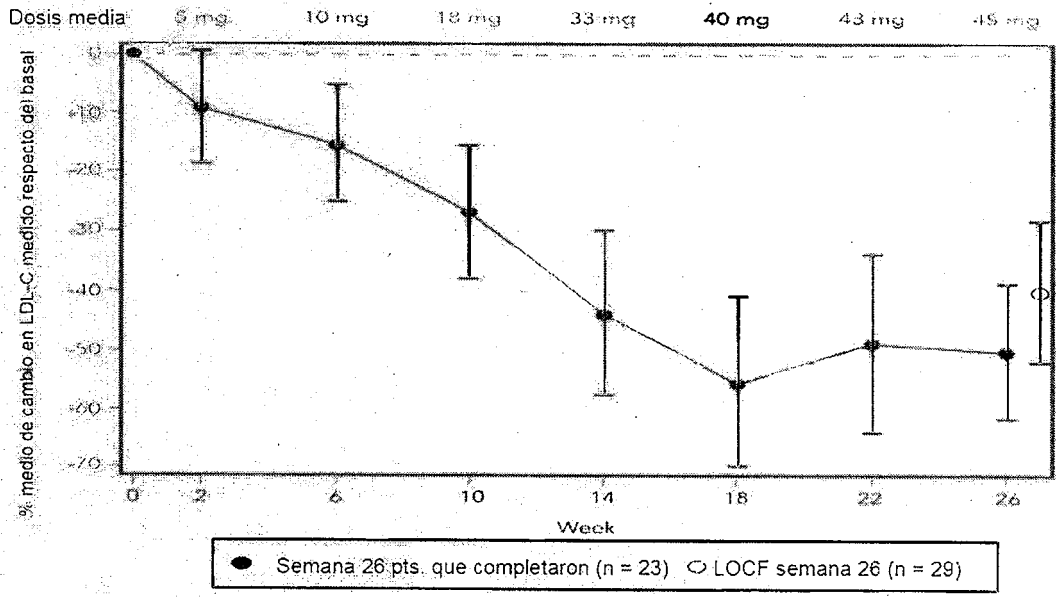
Versión Noviembre 2017
-APN-DERM#ANMAT

la dosis de JUXTAPID por encima de la dosis máxima tolerada en cada paciente, establecida durante la fase de eficacia, pero se permitieron modificaciones en los tratamientos hipolipemiantes concomitantes.

Veintitrés (79%) pacientes alcanzaron el punto final de eficacia en la Semana 26, y todos completaron las 78 semanas de tratamiento. Las reacciones adversas registradas causaron la discontinuación prematura en cinco pacientes. Durante el periodo de eficacia las dosis máximas toleradas fueron 5mg (10%), 10 mg (7%), 20 mg (21%), 40 mg (24%) y 60 mg (34%).

El objetivo primario de eficacia fue el porcentaje de cambio en LDL-C entre el valor basal y la semana 26. En la Semana 26, el porcentaje medio y la mediana de cambio en los valores de LDL-C respecto del valor basal, fueron -40% (prueba pareada t $p < 0.001$) y un -50%, respectivamente, basándose en la población con intención de tratar aplicando la metodología de extrapolación de la última observación (LOCF) para los pacientes que discontinuaron el tratamiento prematuramente. La Figura 1 muestra el cambio porcentual medio de LDL-C desde el momento basal a la Semana 26 se exhibe, para los 23 pacientes que completaron el periodo de eficacia.

Figura 1: Cambio porcentual medio en LDL-C desde el momento basal (participantes que completaron hasta la Semana 26)



Las barras de errores representan intervalos de confianza de 95% de la media.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16568
ORIENTAL FARMACEUTICA S.A.

HUGO A. APREYRA
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA S.A.
C.I.F. 2018-36832

Versión Noviembre 2017
31-APN-DERM#ANMAT



La **Tabla 8** muestra los cambios en lípidos y lipoproteínas a través del punto final de eficacia en la Semana 26.

Tabla 8: Valores absolutos y cambios porcentuales de lípidos y lipoproteínas desde el momento basal

PARÁMETRO	BASAL	SEMANA 26 / EXTRAPOLACIÓN DE LA ÚLTIMA OBSERVACIÓN (N=29)	
	Media (DE)	Media (DE)	% Medio de Cambio
LDL-C, directo (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40 *
TC (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36 *
Apo B (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39 *
C-no-HDL (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40
VLDL-C (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29
TG (mg/dl) [†]	92 [72, 128]	57 [36, 78]	-45 *
HDL-C (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7

[†] Valores de la mediana con rango intercuartilo y porcentaje medio de cambio para TG.

* Estadísticamente significativo comparado con valores basales, basándose en el método predefinido de *gatekeeping* para el control del error Tipo 1 entre los puntos finales primarios y secundarios.

Después de la Semana 26, durante la fase de seguridad del estudio, se permitieron ajustes a los tratamientos hipolipemiantes concomitantes. Respecto de la población general del estudio, se mantuvieron las reducciones promedio de LDL-C, TC, apolipoproteína B y no HDL-C durante el tratamiento crónico.

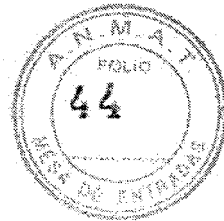
11. SOBREDOSIS

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis de JUXTAPID. En un eventual caso de sobredosis, el paciente debe ser tratado en forma sintomática y se adoptarán las medidas de apoyo necesarias. Se deben monitorear las pruebas de función hepática relacionadas. Es improbable que la hemodiálisis sea beneficiosa, dado que lomitapida tiene un elevado grado de unión a proteínas.

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 16540
LABORATORIO ORIENTE FARMACÉUTICA S.R.L.S.A.

HUGO F. FERNÁNDEZ
Presidente
LABORATORIO ORIENTE FARMACÉUTICA S.R.L.S.A.
IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT

Versión Noviembre 2017



Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

Tel.: (011) 4962 6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas

Tel.: (011) 4654 6648

Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA)

Tel.: (011) 49618447

12. PRESENTACIONES

Frascos conteniendo 28 cápsulas de gelatina dura de 5 mg.

Frascos conteniendo 28 cápsulas de gelatina dura de 10 mg.

Frascos conteniendo 28 cápsulas de gelatina dura de 20 mg.

13. CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C; desviaciones permitidas: entre 15°C y 30°C. La exposición breve a temperaturas de hasta 40 °C puede ser tolerada, Sin embargo, dicha exposición debe ser minimizada. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la humedad.

Mantener JUXTAPID y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

JUXTAPID es una marca registrada de Aegerion Pharmaceuticals, Inc.

Especialidad medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud, Número de Certificado:

Nombre de Director Técnico: Carlos López, MN 11.425

Fabricado por: Catalent CTS INC Kansas City, MO 64137 para Aegerion Pharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA 02142, 12/12, ©Aegerion Inc.

Importado y Distribuido por: Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.. García de Cossio 6160/62/64

Fecha de la última revisión:

Para notificar una sospecha de evento adverso asociado al uso del producto, los profesionales de la salud podrán hacerlo a través de los siguientes medios:

Contactando a Aegerion Pharmaceuticals telefonicamente al: 0800-222-1538

Farm. SILVIA A. MANUEL
Co-Directora Técnica
M.N. 10560
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

HUGO A. FERREYRA
Presidente
LABORATORIO ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.
IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT

Versión Noviembre 2017



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-36832131-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 1 de Agosto de 2018

Referencia: 17068-17-8 prospecto juxtapid

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 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: 2018.08.01 14:19:17 -03'00'

Claudia Saidman
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: 2018.08.01 14:19:18 -03'00'