



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

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

DISPOSICIÓN N° **4422**

BUENOS AIRES, **04 AGO 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001843-10-1 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos prospectos para la presentación de venta tipo multiempaque o kit denominado LIPIBEC DUO 10/10 y LIPIBEC DUO 20/10; compuesta por las especialidades medicinales denominadas LIPIBEC / ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO), comprimidos recubiertos, Certificado 47.261 y VADEL / EZETIMIBE, comprimidos, certificado 51.814.

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, 2349/07.

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



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

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

DISPOSICIÓN N°

4422

Que a fojas 90 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 425/10.

Por elle:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase el cambio de prospectos presentado para el Kit Multiempaque denominado LIPIBEC DUO 10/10 y LIPIBEC DUO 20/10; compuesta por las especialidades medicinales denominadas LIPIBEC / ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO), comprimidos, Certificado 47.261 y VADEL / EZETIMIBE, comprimidos, certificado 51.814, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 56 a 94.

ARTICULO 2º. –Agrégase en los anexo II de las Disposiciones autorizantes ANMAT Nros 3983/98 y 7413/04 los prospectos autorizados, por las fojas 56 a 68 de los aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º - Acéptase el texto de los Anexos de Autorización de modificaciones los cuales pasarán a formar parte integrante de las presentes disposiciones y los que deberán



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

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

DISPOSICIÓN N°

4422

agregarse a los Certificados Nros 47.261 y 51.814 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. – Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-001843-10-1

DISPOSICION N°:

m.b.

4422


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 4422, a los efectos de su anexo en los Certificados de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.814 de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A. la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Kit Multiempaque denominado: LIPIBEC DUO 10/10 y LIPIBEC DUO 20/10.

Compuesto por los productos denominados:

Nombre Comercial/Genérico/s: VADEL / EZETIMIBE, disposición N° 7413/04, autorizado por expediente N° 1-0047-014.574-03-6, certificado N° 51.814.

Nombre Comercial/Genérico/s: LIPIBEC / ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO), autorizado por expediente N° 1-0047-002255-98-3, certificado N° 47.261.

DATO IDENTIFICATORIO NUEVO A INCORPORAR A LO YA AUTORIZADO	DETALLE DE NUEVA AUTORIZACIÓN
Cambio prospectos.	Prospectos autorizados de fojas 56 a 98 que integran el Anexo de Autorización de Modificaciones de la presente las fojas 56 68.-----

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



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a IVAX ARGENTINA S.A. titular del certificado de Autorización N° 51.814 en la Ciudad de Buenos Aires, a losdías, del mes **04 AGO 2010**

Expediente N° 1-0047-0000-001843-10-1

DISPOSICION N°

m.b.

4422

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



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

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4422**....., a los efectos de su anexo en los Certificados de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.261, y de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A. la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Kit Multiempaque denominado: LIPIBEC DUO 10/10 y LIPIBEC DUO 20/10.

Compuesto por los productos denominados:

Nombre Comercial/Genérico/s: LIPIBEC / ATORVASTATIN (COMO ATORVASTATIN CALCICO), autorizado por expediente N° 1-0047-002255-98-3, certificado N° 47.261.

Nombre Comercial/Genérico/s: VADEL / EZETIMIBE, disposición N° 7413/04, autorizado por expediente N° 1-0047-014.574-03-6, certificado N° 51.814.

DATO IDENTIFICATORIO NUEVO A INCORPORAR A LO YA AUTORIZADO	DETALLE DE NUEVA AUTORIZACIÓN
Cambio de rótulos y prospectos.	Prospectos autorizados de fojas 56 a 98 que integran el Anexo de Autorización de Modificaciones de la presente las fojas 56 68.....

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



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a IVAX ARGENTINA S.A. titular del certificado de Autorización N° 47.261 en la Ciudad de Buenos Aires, a losdías, del mes **04 AGO 2010**

Expediente N° 1-0047-0000-001843-10-1

DISPOSICION N°

m.b

4422

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

PROYECTO DE PROSPECTO ADJUNTO AL ENVASE DE VENTA

LIPIBEC duo 10/10

ATORVASTATIN Comprimidos recubiertos 10 mg.

EZETIMIBE Comprimidos 10 mg.

LIPIBEC duo 20/10

ATORVASTATIN Comprimidos recubiertos 20 mg.

EZETIMIBE Comprimidos 10 mg.

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo:

Atorvastatin (como Atorvastatin cálcico)

Carbonato de calcio

Celulosa microcristalina

Lactosa

Croscarmelosa sódica

Polisorbato 80

Hidroxipropilcelulosa

Estearato de magnesio

10/10

20/10

10,00 mg.

12,50 mg.

55,50 mg.

59,85 mg.

3,00 mg.

1,50 mg.

2,50 mg.

3,75 mg.

20,00 mg.

25,00 mg.

111,00 mg.

119,72 mg.

6,00 mg.

3,00 mg.

5,00 mg.

7,50 mg.

Cubierta:

HP Opadry II 85F 28751

4,50 mg.

9,00 mg.

Cada comprimido contiene:

Ezetimibe

Croscarmelosa sódica

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio

Celulosa microcristalina

Povidona

Lauril sulfato sódico

10,00 mg.

4,00 mg.

50,00 mg.

1,00 mg.

30,00 mg.

3,00 mg.

2,00 mg.

10,00 mg.

4,00 mg.

50,00 mg.

1,00 mg.

30,00 mg.

3,00 mg.

2,00 mg.

ACCION TERAPEUTICA:

Hipocolesterolemia.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Mecanismos de acción:

Atorvastatin:

Atorvastatin es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG - CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. El colesterol y los triglicéridos circulan a través del flujo sanguíneo como parte de complejos de lipoproteínas. Mediante la ultracentrifugación, estos complejos se dividen 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 a la VLDL y son liberados en el plasma para distribuirse en los tejidos periféricos. La LDL se forma de la VLDL y es catabolizada principalmente a través del receptor LDL de alta afinidad.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

Los estudios clínicos y patológicos muestran que los elevados niveles plasmáticos del colesterol total (C - Total), colesterol LDL (C - LDL) y apolipoproteína B (apo B) promueven la aterosclerosis en humanos y son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, mientras que los niveles de C - HDL se asocian con una disminución de riesgo cardiovascular.

En animales, Atorvastatin reduce los niveles de colesterol en el plasma y los niveles de lipoproteínas al inhibir la HMG - CoA reductasa y la síntesis del colesterol en el hígado y al aumentar el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular para aumentar la captación y catabolismo de LDL. Atorvastatin también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. Atorvastatin reduce el C-LDL en algunos pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (FH), una población que raramente responde a otro u otros medicamentos para reducir los lípidos.

Varios estudios clínicos han demostrado que los niveles elevados de C - Total, C - LDL y apo B (un complejo de membrana para el C - LDL) promueven la aterosclerosis en humanos. Asimismo, los niveles reducidos de C - HDL (y su complejo de transporte, apo A) se asocian con el desarrollo de aterosclerosis. Las investigaciones epidemiológicas han establecido que la mortalidad y la morbilidad cardiovascular varían directamente según el nivel de C - Total y C - LDL e inversamente con el nivel de C - HDL. Atorvastatin reduce el C - Total y C - LDL y apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota (FH), formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. Atorvastatin también reduce el C - VLDL y TG y produce aumentos variables de C - HDL y apolipoproteína A-1. Atorvastatin reduce el C - Total, C - LDL, C - VLDL, apo B, TG y C - no - HDL y aumenta el C-HDL en pacientes con hipertrigliceridemia aislada. Atorvastatin reduce el C-IDL (colesterol de lipoproteínas de densidad intermedia) en pacientes con disbetalipoproteinemia.

Al igual que el LDL, las lipoproteínas ricas en colesterol y triglicéridos, incluyendo las VLDL, la lipoproteína de densidad intermedia (C - IDL) y remanentes, también pueden producir aterosclerosis. Los triglicéridos elevados en el plasma se encuentran a menudo en una tríada con bajos niveles de C - HDL y pequeñas partículas LDL, así como también en asociación con los factores de riesgo metabólicos no lípidos para el desarrollo de enfermedad coronaria. Los TG totales en el plasma no han demostrado en forma consistente ser un factor de riesgo independiente para EC. Además, no se ha determinado el efecto independiente de aumentar el HDL o reducir los TG sobre el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular y coronaria.

Ezetimibe:

El ezetimibe es un compuesto reductor de lípidos que inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol y fitoesteroles relacionados.

En estudios clínicos se ha demostrado que el ezetimibe reduce el CT, LDL-C, triglicéridos (TG) y la apo B incrementando al mismo tiempo las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia.

La administración de ezetimibe conjuntamente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa es efectiva para mejorar el perfil lipídico, incluso más allá del efecto de cada una de estas drogas por separado. No ha sido establecido el efecto del ezetimibe sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, tanto administrado solo como en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Farmacodinamia

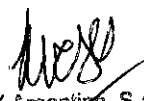
Atorvastatin:

Atorvastatin, así como también algunos de sus metabolitos, son farmacológicamente activos en el hombre. El hígado es el primer sitio de acción y el principal lugar de síntesis del colesterol y de depuración del LDL. La dosificación del medicamento se asocia mejor con la reducción del colesterol LDL que la concentración sistémica del medicamento. La individualización de la dosis de la droga debe basarse en la respuesta terapéutica (ver Posología / Dosificación - Modo de administración).

Ezetimibe:

El ezetimibe reduce el colesterol sérico mediante la inhibición de la absorción del colesterol dietario en el intestino delgado. En algunos estudios clínicos se ha observado que la inhibición de la absorción intestinal de colesterol resultó un 54% superior a la del placebo. El ezetimibe carece de un efecto clínico importante sobre las concentraciones plasmáticas de vitaminas liposolubles y no inhibe la síntesis de hormonas esteroideas adrenocorticales. El ezetimibe no inhibe la síntesis de colesterol hepático ni incrementa la excreción de ácidos biliares. En cambio el ezetimibe se localiza y parece actuar sobre el borde en cepillo de las células del intestino delgado inhibiendo la absorción del colesterol y disminuyendo la entrega de colesterol intestinal al hígado. Este mecanismo genera una reducción de los depósitos hepáticos del colesterol incrementando el clearance de colesterol de la sangre. Así este mecanismo de acción es complementario con el de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

Farmacocinética

Absorción:

Atorvastatin:

Atorvastatin se absorbe rápidamente después de su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en el término de una a dos horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de Atorvastatin. La biodisponibilidad absoluta de Atorvastatin (droga principal) es aproximadamente del 14% y la biodisponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30%. La disponibilidad sistémica baja se atribuye a una depuración presistémica en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo de primer paso hepático. Aunque la comida disminuye el alcance y grado de absorción de la droga en un 25% y 9%, respectivamente, cuando se mide por medio de la Cmax y AUC, la reducción del C - LDL es similar cuando Atorvastatin se administra con o sin comidas.

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin son menores (aproximadamente 30% para la Cmax y AUC) después de la administración vespertina comparada con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del C - LDL es la misma independientemente de la hora del día en que se administre el medicamento (ver Posología / Dosificación - Modo de administración).

Ezetimibe:

Luego de su administración oral el ezetimibe es absorbido y conjugado extensamente a un compuesto glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimibe- glucurónido). Luego de una única dosis de 10 mg las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) de ezetimibe oscilan entre 3.4 a 5.5 ng/ml y son alcanzadas en un lapso de 4 a 12 horas (Tmax). Ezetimibe-glucurónido alcanza un Cmax promedio de 45 a 71 ng/ml con un Tmax de 1 a 2 horas. Estos parámetros farmacocinéticos varían proporcionalmente entre las dosis de 5 a 20 mg de la droga. La administración de alimentos junto con el ezetimibe no modifica la absorción de la droga incrementándose un 38% la Cmax con alimentos grasos. Ezetimibe puede ser administrado con alimentos y en ayunas.

Distribución:

Atorvastatin:

El volumen medio de distribución de Atorvastatin es de aproximadamente 381 litros. Atorvastatin se une en un 98% a las proteínas del plasma. La relación sangre/plasma de aproximadamente 0,25 indica una pobre penetración de la droga en los glóbulos rojos. Sobre la base de las observaciones en ratas, Atorvastatin parece ser secretado en la leche materna. (ver Contraindicaciones, Embarazo y Lactancia y Precauciones: Mujeres en período de lactancia).

Ezetimibe:

El ezetimibe tiene una biodisponibilidad variable; el coeficiente de variación basado en la variabilidad interindividual resulta en un 35 a 60 % de los valores del área bajo la curva (AUC).

El ezetimibe y el ezetimibe-glucurónido presentan una elevada tasa de unión (> al 90%) a las proteínas plasmáticas. El ezetimibe y el ezetimibe-glucurónido son los compuestos más importantes detectados en el plasma constituyendo 10 a 20% y 80 a 90% del total de la droga en plasma respectivamente. El perfil de concentración plasmática en función del tiempo presenta múltiples picos sugiriendo una recirculación enterohepática.

Metabolismo:

Atorvastatin:

Es extensamente metabolizado a derivados orto- y parahidroxilados y varios productos de beta-oxidación. La inhibición in vitro de HMG - CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la de Atorvastatin. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante sobre la HMG - CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos. Los estudios in vitro indican la importancia del citocromo P450 3A4 en el metabolismo de Atorvastatin, de acuerdo con los aumentos de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin en el hombre después de una administración conjunta con eritromicina, un conocido inhibidor de esta isoenzima (ver Precauciones, Interacciones de la droga). En animales, el ortohidroximetabolito es posteriormente glucuronizado.

Ezetimibe:

El ezetimibe es metabolizado primariamente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónido.


Eliminación:

Atorvastatin:


Atorvastatin y sus metabolitos son eliminados principalmente en bilis después de su metabolismo hepático y/o extrahepático, sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática de Atorvastatin en el hombre es de aproximadamente 14 horas, pero la vida media de la actividad inhibitoria sobre HMG - CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2% de una dosis de Atorvastatin se recupera en la orina después de la administración oral.

Ezetimibe:

Es excretado a través de la vía biliar y renal. Tanto el ezetimibe como el ezetimibe glucurónido son eliminados lentamente del plasma con una vida media aproximada a las 22 hs para ambos. El



IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica



IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



Miembro del Grupo Teva

ezetimibe es el componente más importante encontrado en las heces y representa el 69% de la dosis administrada mientras que el ezetimibe-glucurónido es el componente encontrado en orina y representa el 9% de la dosis administrada.

Poblaciones especiales:**Geriatría:****Atorvastatin:**

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin son mayores (aproximadamente 40% para la C_{max} y 30% para la AUC) en individuos mayores sanos (edad = 65 años) que en adultos jóvenes. Los datos clínicos indican un grado mayor de disminución del LDL con cualquier dosis de la droga en la población de pacientes mayores en comparación con los adultos jóvenes (ver Precauciones; uso en ancianos).

Ezetimibe:

En estudios clínicos de dosis repetidas de 10 mg diarios de ezetimibe producen concentraciones plasmáticas de dicha droga alrededor de 2 veces más elevadas en ancianos voluntarios sanos (≥ a 65 años) que en sujetos jóvenes.

Pediatría:**Atorvastatin:**

No se dispone de estudios farmacocinéticos en población pediátrica.

Ezetimibe:

Los parámetros farmacocinéticos de ezetimibe en adolescentes de 10 a 18 años resultan similares a los de los adultos.

Sexo:**Atorvastatin:**

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin en mujeres difieren en comparación a las observadas en los hombres (aproximadamente 20% mayores para la C_{max} y 10% menores para la AUC); sin embargo, no hay diferencias clínicamente significativas en la reducción del C - LDL con Atorvastatin entre hombres y mujeres.

Ezetimibe:

En estudios de dosis repetidas de 10 mg diarios las concentraciones plasmáticas de ezetimibe resultaron ligeramente más elevadas (> del 20%) en mujeres que en hombres.

Insuficiencia renal:**Atorvastatin:**

La enfermedad renal no afecta las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin o la disminución del C - LDL; por lo que no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver Posología / Dosificación - Modo de administración). Hemodiálisis: aunque no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal terminal, la hemodiálisis no aumenta significativamente la depuración de Atorvastatin debido a que la droga se encuentra extensamente unida a las proteínas plasmáticas.

Ezetimibe:

Luego de una única dosis de 10 mg de ezetimibe administrada a pacientes con enfermedad renal severa (Clearance de creatinina ≤ 30 ml/min/1.73 m²) los valores promedio de AUC para ezetimibe total, ezetimibe-glucurónido y ezetimibe, fueron aproximadamente 1.5 veces más elevados que los observados en sujetos sanos.

Insuficiencia hepática:**Atorvastatin:**

Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin aumentan notablemente en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica. La C_{max} y la AUC son cuatro veces mayores en pacientes con enfermedad Childs - Pugh A. En pacientes con la enfermedad Childs - Pugh B la C_{max} aumenta aproximadamente 16 veces y la AUC aumenta 11 veces (ver Contraindicaciones).

Ezetimibe:

Luego de una única dosis de 10 mg de ezetimibe el AUC para ezetimibe total resultó 1.7 veces más elevada en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Score 5 a 6) en comparación con sujetos sanos. En estudios de dosis múltiple de 10 mg diarios en pacientes con moderada insuficiencia hepática el AUC para ezetimibe total y ezetimibe se incrementó aproximadamente 4 veces en comparación con los sujetos sanos. Los valores de AUC para ezetimibe total y ezetimibe se incrementaron aproximadamente 3-4 veces y 5-6 veces respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Score 7 a 9) o severa (Child-Pugh Score 10 a 15). Debido a que no se conocen los efectos del aumento de la exposición al ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda el uso de dicha droga en estos pacientes.

INDICACIONES**Hipercolesterolemia primaria**

La administración del atorvastatin con ezetimibe está indicada, junto con una dieta apropiada, para reducir los niveles elevados de colesterol total (C-Total), colesterol LDL (C-LDL), apo B y



IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Aprobado



Miembro del Grupo Teva

triglicéridos (TG) y para aumentar el colesterol HDL (C-HDL), en pacientes con hipercolesterolemia primaria heterocigota familiar y no familiar, y dislipidemia mixta (Fredickson Tipo IIa y IIb).

Hipercolesterolemia familiar homocigota

Para la reducción de CT y LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como terapia adjunta a otros tratamientos reductores de lípidos (aféresis de LDL) o en el caso de que tales tratamientos no estén disponibles.

La terapia con agentes que alteran los lípidos debe considerarse como parte de la intervención sobre los factores de riesgos de contraer enfermedad vascular aterosclerótica debida 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 no farmacológicas (ver National Cholesterol Education Program Guidelines [NCEP] – [Pautas del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol], resumido en la tabla 1).

Tabla 1. Pautas para el tratamiento del NCEP: metas de C – LDL 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)

^a EC, Enfermedad Coronaria.

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

^c Casi 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 C - LDL, el C - HDL y los TG. Para los pacientes con TG < 400 mg/dL (< 4,5 mmol / L), el C - LDL puede estimarse usando la siguiente ecuación: C - LDL = C - Total - (0,20 x [TG] + C - HDL). Para los niveles de TG > 400 mg/dL (> 4,5 mmol / L), esta ecuación resulta menos precisa y las concentraciones de C - LDL deben determinarse por medio de ultracentrifugación.


 IVAX Argentina S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACEÚTICA
 Directora Técnica


 IVAX Argentina S.A.
 ALFREDO WEBER
 Gerente General
 Apoderado

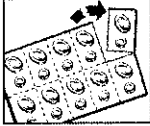


POSOLOGIA / DOSIFICACION – Modo de Administración

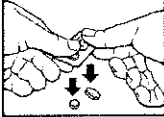
Modo de Administración:

La dosis diaria de LIPIBEC duo está compuesta por un comprimido recubierto de Atorvastatin (forma oval) y un comprimido de Ezetimibe (forma redonda) que deben administrarse en forma conjunta.

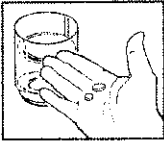
- 1 – Corte el blister de aluminio por la línea troquelada.
Cada sector contiene la dosis diaria de LIPIBEC duo.



- 2 – Presione sobre las burbujas para liberar los comprimidos.



- 3 – Ingiera el comprimido de Atorvastatin (forma oval) y el de Ezetimibe (forma redonda) en una única toma, en el momento del día que le indique su médico.



Durante el tratamiento con atorvastatin más ezetimibe el paciente deberá realizar una dieta estándar para disminuir el colesterol. Las dosis de atorvastatin más ezetimibe deberán ajustarse individualmente de acuerdo a los niveles basales de C-LDL, las metas recomendadas por el NCEP y la respuesta terapéutica del paciente (ver Tabla 1).

AMBOS COMPRIMIDOS DEBERÁN TOMARSE CONJUNTAMENTE 1 VEZ AL DÍA, antes o después de las comidas.

La dosis inicial recomendada es 1 comprimido de 10 mg de atorvastatin más 1 comprimido de 10 mg de ezetimibe (Lipibec plus 10/10). En pacientes que requieran una reducción superior al 55% del C-LDL se podrá iniciar el tratamiento con 1 comprimido de 20 mg de atorvastatin más 1 comprimido de 10 mg de ezetimibe (Lipibec plus 20/10).

LA DOSIS MÁXIMA DE ATORVASTATIN ES DE 80 mg POR DÍA.

LA DOSIS MÁXIMA DE EZETIMIBE ES SIEMPRE 1 COMPRIMIDO DE 10 mg POR DÍA.

Después del inicio y/o titulación de atorvastatin más ezetimibe, los niveles de lípidos deben analizarse dentro de las 2 a 4 semanas siguientes y se debe ajustar la dosis en función de los resultados obtenidos. Dado que la meta del tratamiento es disminuir el C – LDL, el NCEP recomienda que los niveles de C-LDL se usen para iniciar el tratamiento y evaluar al respuesta al mismo. Sólo si no se encuentran disponibles los niveles de C-LDL, el C-Total debe usarse para monitorear la terapia.

Hipercolesterolemia homocigota familiar: La dosis de ezetimibe en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 10 mg por día y la dosis de Atorvastatin es de 10 a 80 mg una vez al día. Dicho tratamiento puede ser administrado como un complemento a otros tratamientos para reducir el colesterol en estos pacientes (por ej. aféresis de LDL) o si tales tratamientos no estuvieran disponibles.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal: la enfermedad renal leve a moderada no requiere modificación de las dosis de atorvastatin ni de ezetimibe. (Ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS).


Pacientes con insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PRECAUCIONES).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier componente de estos medicamentos.



IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica



IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



Miembro del Grupo Teva

Enfermedad hepática activa o niveles de transaminasas séricas persistente e inexplicablemente elevados (Ver ADVERTENCIAS).

Embarazo y lactancia: la aterosclerosis es un proceso crónico y la discontinuación de las drogas para reducir los lípidos durante el embarazo no debería provocar demasiado impacto en los resultados de una terapia de hipercolesterolemia a largo plazo. El colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales para el desarrollo fetal (incluyendo la síntesis de esteroides y de las membranas celulares). Dado que los inhibidores de HMG - CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas que derivan del colesterol, estas drogas pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. Por lo tanto, los inhibidores de HMG - CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo y la lactancia.

ATORVASTATIN DEBE SER ADMINISTRADO A MUJERES EN EDAD FERTIL SÓLO CUANDO TALES PACIENTES TENGAN MUY POCAS POSIBILIDADES DE QUEDAR EMBARAZADAS Y HAYAN SIDO INFORMADAS DE LOS RIESGOS POTENCIALES.

Si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, la terapia debe interrumpirse y se le debe informar a la paciente sobre los riesgos potenciales que corre el feto.

ADVERTENCIAS

Miopatía y rabdomiólisis

Los estudios realizados con ezetimibe asociado a estatinas no han demostrado una incidencia mayor de miopatía o rabdomiólisis en relación con lo observado con las estatinas administradas como monoterapia.

Atorvastatin, al igual que otras estatinas, ocasionalmente pueda causar miopatía manifestada a través de síntomas como dolor muscular, aumento de la sensibilidad y debilidad con aumento en los valores de CPK mayor a 10 veces su valor normal. La miopatía puede tomar a veces la forma de rabdomiólisis que puede o no cursar con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria; raramente han sucedido casos fatales. El riesgo de miopatía se incrementa con el aumento de los niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma.

El uso concomitante de atorvastatin con las siguientes drogas incrementa el riesgo de miopatía y rabdomiólisis:

- Inhibidores potentes del CYP3A4: Ciclosporina, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, Inhibidores de la proteasa del VIH, nefazodona, o cantidades elevadas de jugo de pomelo (más de 950 ml por día), particularmente cuando se utilicen dosis elevadas de atorvastatin.
- Otras drogas: gemfibrozil, particularmente cuando se utilicen dosis elevadas de atorvastatin.
- Otras drogas reductoras de los lípidos (otros fibratos o niacina a dosis >1gr/día) que puedan causar miopatía cuando se las administra solas
- Danazol: particularmente con dosis elevadas de atorvastatin.

Consecuentemente:

1. El uso concomitante de atorvastatin más ezetimibe con ciclosporina, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, Inhibidores de la proteasa del VIH, nefazodona, o cantidades elevadas de jugo de pomelo (más de 950 ml por día) debe ser evitado. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina no puede ser evitado se deberá suspender el tratamiento con atorvastatin durante el tiempo que dure la terapéutica antiinfecciosa. El tratamiento concomitante con medicamentos que tengan un efecto inhibitorio potente sobre el CYP3A4 a dosis terapéuticas debería ser evitado.
2. El riesgo de miopatía se encuentra aumentado cuando se administra atorvastatin junto con gemfibrozil u otros fibratos, por lo tanto no se deberá asociar con estas drogas el tratamiento combinado con atorvastatin y ezetimibe.
3. Se deberá tener cuidado cuando se prescriban dosis mayores a 1 gr/día de Niacina junto con la combinación atorvastatin ezetimibe para el tratamiento de las dislipidemias, ya que la niacina puede causar miositis cuando se la administra sola a las dosis mencionadas. El beneficio potencial sobre el nivel de lípidos deberá ser cuidadosamente establecido antes de asumir el riesgo de asociar atorvastatin ezetimibe con niacina.
4. No se deberán administrar dosis superiores a los 10 mg de atorvastatin en pacientes tratados crónicamente con ciclosporina o danazol. Los beneficios de la asociación de atorvastatin ezetimibe con dichas drogas deberán ser cuidadosamente establecidos antes de asumir el riesgo que implica la asociación.
5. 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. La presencia de estos síntomas o de determinaciones de fosfoquinasa (CPK) mayores a 10 veces el valor normal definen la presencia de miopatía. La terapia con Atorvastatin debe interrumpirse si los niveles elevados de CPK persisten o se sospecha o diagnostica miopatía. En la mayoría de los casos los cuadros de miopatía revierten con la suspensión del

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Aporado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

tratamiento. Deben realizarse dosajes periódicos de CPK, al inicio del tratamiento y como seguimiento de los pacientes que presentan valores elevados, aunque no hay seguridad de que tal monitoreo prevenga la aparición de miopatía severa.

- Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiólisis estando tratados con atorvastatin presentaban historia de enfermedades complicadas, incluyendo insuficiencia renal secundaria a diabetes de larga data. Este grupo de pacientes amerita un seguimiento muy cercano. La terapia con atorvastatin y ezetimibe deberá ser discontinuada temporariamente en pacientes que vayan a someterse a cirugía electiva mayor, o cuando sobrevenga alguna condición médica o quirúrgica grave.

Enzimas hepáticas:

Los inhibidores de HMG-CoA reductasa, al igual que algunas otras terapias para reducir el colesterol, se han asociado con anomalías bioquímicas de la función hepática. Las elevaciones persistentes de las transaminasas séricas (> 3 veces el límite superior de lo normal [LSN] que ocurrieron en 2 o más ocasiones) aparecieron en el 0,7% de los pacientes que recibieron Atorvastatin en ensayos clínicos. La incidencia de estas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3% para 10, 20, 40 y 80 mg, respectivamente. En los ensayos clínicos un paciente desarrolló ictericia. Los aumentos en las pruebas de función hepática en otros pacientes no se asociaron con ictericia ni con otros signos ni síntomas clínicos. Cuando se disminuyó la dosis, se interrumpió o discontinuó la droga, los niveles de transaminasas volvieron a los valores del pretratamiento o similares sin secuelas. Dieciocho de 30 pacientes con elevaciones persistentes de las pruebas de función hepática, continuaron el tratamiento con una dosis reducida de Atorvastatin.

Se recomienda que las pruebas de la función hepática se realicen antes y a las 12 semanas después de la iniciación de la terapia y antes de cualquier incremento de la dosis y periódicamente después de la misma (por ej. cada 6 meses). Los cambios de las enzimas hepáticas ocurren en los primeros 3 meses del tratamiento con Atorvastatin. Los pacientes que desarrollan un aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitoreados hasta que se resuelvan las anomalías.

Si un aumento en ALT o AST > 3 veces LSN persiste, se recomienda una reducción de la dosis o el abandono de Atorvastatin. Atorvastatin debe usarse con cuidado en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o poseen antecedentes de enfermedades hepáticas. La enfermedad hepática activa o las elevaciones de transaminasas inexplicables son contraindicaciones para el uso de Atorvastatin (ver Contraindicaciones).

PRECAUCIONES

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.

Insuficiencia hepática: debido a que se desconocen los efectos de la exposición al ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa no se recomienda el uso de la droga en estos pacientes.

Interacción con otros fármacos:

El uso concomitante de atorvastatin con las siguientes drogas, inhibitoras potentes del CYP3A4, incrementa el riesgo de miopatía y rabdomiólisis: Ciclosporina, itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, Inhibidores de la proteasa del VIH, nefazodona, o cantidades elevadas de jugo de pomelo (más de 950 ml por día). (ver Advertencias - Musculoquelético).

La asociación de atorvastatin y ezetimibe con otras drogas hipolipemiantes que pueden causar miopatía incrementa el riesgo de dicha patología. El uso conjunto con gemfibrozil y en menor medida con otros fibratos o niacina a dosis mayores a 1 gr/día, incrementa el riesgo de miopatía. (ver Advertencias - Musculoquelético).

Colestiramina: en pacientes hipercolesterolémicos la administración concomitante de colestiramina (4 g dos veces por día) disminuyó el valor promedio del área bajo la curva del ezetimibe total y del ezetimibe en aproximadamente 55 y 80% respectivamente. El efecto aditivo de reducción del LDL-C consecutivo a la administración de ezetimibe con colestiramina puede verse disminuido como resultado de esta interacción.

Ciclosporina: se debe tener cuidado con la administración de ezetimibe en pacientes tratados con ciclosporina, ya que esta última droga incrementa significativamente la exposición al ezetimibe, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. Los niveles de ezetimibe total se incrementaron 12 veces en un paciente con trasplante renal que recibía múltiples fármacos incluyendo ciclosporina. Los pacientes que reciban conjuntamente ezetimibe y ciclosporina deben ser cuidadosamente vigilados.

Digoxina: Cuando se administraron en forma conjunta dosis múltiples de Atorvastatin y digoxina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en un estado estable aumentaron aproximadamente un 20%. Los pacientes que toman digoxina deben monitorearse en forma apropiada.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva



Fibratos: la efectividad y seguridad de la administración de atorvastatin y ezetimibe conjuntamente con fibratos no ha sido establecida. Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol en la bilis, aumentando el riesgo de colestiasis. En estudios experimentales el ezetimibe incrementó la concentración del colesterol en la vesícula biliar, por lo que la administración concomitante de ezetimibe con fibratos no es recomendable hasta que el paciente haya sido estudiado. Fenofibrato: en pacientes hipercolesterolémicos la administración concomitante de fenofibrato 200 mg/día incrementó los valores promedio de Cmax y AUC del ezetimibe total en un 64% y 48% respectivamente. En cambio la farmacocinética del fenofibrato no fue significativamente afectada por el ezetimibe (10mg/día). Gemfibrozil: en hombres adultos sanos la administración concomitante de 600 mg de gemfibrozil dos veces por día incrementó significativamente la biodisponibilidad oral del ezetimibe 1.7 veces, mientras que el ezetimibe 10mg/día no afectó significativamente la biodisponibilidad del gemfibrozil.

Warfarina: Atorvastatin y ezetimibe no tuvieron efecto clínicamente significativo sobre el tiempo de protrombina cuando se administró cada uno en forma conjunta a pacientes que estaban recibiendo tratamiento crónico con warfarina.

Antiácidos: Cuando Atorvastatin e hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio en suspensión se administraron en forma conjunta, las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin disminuyeron aproximadamente un 35%. Sin embargo, no se alteró la reducción del C - LDL. En hombres adultos sanos dosis únicas de hidróxido de aluminio y magnesio carecieron de un efecto significativo sobre la biodisponibilidad oral (AUC) del ezetimibe total, ezetimibe- glucurónido o ezetimibe. La Cmax del ezetimibe total disminuyó un 30%.

Antipirina: Dado que Atorvastatin no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otras drogas que se metabolizan a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin disminuyen aproximadamente un 25% cuando se administran en forma conjunta colestipol y Atorvastatin. Sin embargo, la reducción del C - LDL fue mayor cuando se administró en forma conjunta colestipol y Atorvastatin que cuando cualquiera de las drogas se administró sola.

Cimetidina: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin y la reducción del C - LDL no se alteraron con la administración en forma conjunta de cimetidina. En hombres adultos sanos dosis repetidas de cimetidina 400 mg dos veces por día no produjeron un efecto significativo sobre la biodisponibilidad oral del ezetimibe ni del ezetimibe total.

Eritromicina: En individuos sanos, las concentraciones plasmáticas de Atorvastatin aumentaron aproximadamente un 40% con la administración en forma conjunta de Atorvastatin y eritromicina, un conocido inhibidor del citocromo P450 3A4 (ver Advertencias - Musculoesquelético).

Anticonceptivos orales: La administración en forma conjunta de Atorvastatin y un anticonceptivo oral aumentaron los valores de AUC para noretindrona y etinil estradiol en aproximadamente un 30% y un 20%. Estos incrementos deben ser considerados al seleccionar el anticonceptivo oral para una mujer que está recibiendo Atorvastatin. En mujeres adultas sanas la administración conjunta de ezetimibe 10 mg/día con anticonceptivos orales no produjo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad del etinilestradiol o del levonorgestrel.

Función endócrina: Los inhibidores HMG - CoA reductasa interfieren con la síntesis del colesterol y teóricamente pueden atenuar la producción de esteroides adrenales y/o gonadales. Los estudios clínicos han mostrado que Atorvastatin no reduce la concentración plasmática basal de cortisol o la reserva adrenal.

No se ha estudiado en un número adecuado de pacientes, los efectos de los inhibidores HMG - CoA reductasa sobre la fertilidad masculina. Se desconocen, si hubiere, los efectos sobre el eje gonadal pituitario en mujeres premenopáusicas. Se debe tener cuidado si un inhibidor HMG - CoA reductasa se administra en forma concomitante con drogas que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

Toxicidad SNC (Sistema Nervioso Central): Se observó hemorragia cerebral en un perro hembra tratado durante 3 meses con 120 mg/kg diarios. La hemorragia y la vacuolación del nervio óptico se observaron en otro perro hembra que fue sacrificado en condiciones moribundas después de 11 semanas luego de aumentar la dosis hasta 280 mg/kg diarios. La dosis de 120 mg/kg dio como resultado una exposición sistémica de aproximadamente 16 veces la concentración plasmática en el hombre en el área bajo la curva (AUC, 0 - 24 horas), basado en una dosis humana máxima de 80 mg diarios. Se observó una convulsión tónica en dos perros machos (uno tratado con 10 mg/kg diarios y el otro con 120 mg/kg diarios) en un estudio de dos años. En ratones no se han observado lesiones en el SNC (Sistema Nervioso Central) después de un tratamiento crónico de hasta 2 años con dosis de hasta 400 mg/kg diarios, o en ratas con dosis de hasta 100 mg/kg diarios. Estas dosis fueron de 6 a 11 veces (ratón) y 8 a 16 veces (rata) la AUC (0 - 24) humana basada en la dosis humana máxima recomendada de 80 mg diarios. Lesiones vasculares del SNC (Sistema Nervioso Central), caracterizadas por hemorragias perivasculares, edema e infiltración celular mononuclear de espacios perivasculares, se han observado en perros tratados con otros agentes de esta clase.


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado


Membro del Grupo Teva

Una droga químicamente similar en esta clase produjo degeneración nerviosa óptica (degeneración walleriana de fibras retinogeniculadas) en perros clínicamente normales en un modo dosis dependiente con una dosis que produce niveles plasmáticos de la droga alrededor de 30 veces más altos que el nivel medio de la droga en humanos que tomaron la dosis recomendada más alta.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad:

Atorvastatin: En un estudio carcinogénico de 2 años en ratas con niveles de dosis de 10, 30 y 100 mg/kg diarios, 2 tumores aislados se encontraron en los músculos de hembras tratadas con altas dosis: en una había un rhabdiosarcoma y en la otra, había un fibrosarcoma. Esta dosis representa un valor plasmático AUC (0 - 24) de aproximadamente 16 veces la exposición media de la droga en el plasma en el hombre después de una dosis oral de 80 mg. Un estudio carcinogénico de 2 años en ratones a los que se les administraron 100, 200 o 400 mg/kg diarios dieron como resultado un aumento significativo en los adenomas del hígado en machos con dosis elevadas y carcinomas en el hígado en hembras con dosis elevadas. Estos descubrimientos aparecieron en valores plasmáticos AUC (0 - 24) de aproximadamente 6 veces la exposición media de la droga en el plasma en el hombre después de una dosis oral de 80 mg. In vitro, Atorvastatin no fue ni mutagénico ni clastogénico en los tests siguientes con o sin activación metabólica: el Test Ames con Salmonella typhimurium y Escherichia coli; el test HGPRT a continuación del test de mutación en células de pulmón de hamsters chinos y el test de aberraciones cromosómicas en células de pulmón de hamsters chinos. Atorvastatin dio un resultado negativo en el test in vivo de micronúcleos en ratón.

Los estudios en ratas realizados con dosis de hasta 175 mg/kg (15 veces la exposición humana) no produjeron cambios en la fertilidad. Hubo aplasia y aspermia en el epidídimo en 2 de 10 ratas tratadas con 100 mg/kg diarios de Atorvastatin durante 3 meses (16 veces la AUC en el hombre con la dosis de 80 mg); los resultados en el testículo fueron significativamente más bajos con 30 y 100 mg/kg y el resultado epididimal fue más bajo con 100 mg/kg. Las ratas macho a las que se les dio 100 mg/kg diarios durante 11 semanas previas al apareamiento, habían disminuido la motilidad del esperma, la concentración espermática y habían aumentado el esperma anormal. Atorvastatin no causó efectos adversos en los parámetros del semen, o sobre la histopatología de los órganos reproductores en perros que recibieron dosis de 10, 40 o 120 mg/kg durante dos años.

Ezetimibe: en estudios experimentales en ratones y ratas no se observó un incremento de la incidencia de tumores con ezetimibe. El ezetimibe no demostró evidencia de acción mutagénica, clastogénica o genotóxica. En estudios experimentales en ratas el ezetimibe no afectó la fertilidad.

Embarazo:

Atorvastatin: Categoría X de embarazo. (Ver Contraindicaciones). No se ha establecido la seguridad en las mujeres embarazadas. Atorvastatin cruza la placenta de la rata y alcanza un nivel en el hígado fetal equivalente al del plasma materno. Atorvastatin no fue teratogénico en ratas con dosis de hasta 300 mg/kg diarios o en conejos con dosis de hasta 100 mg/kg diarios. Estas dosis dieron como resultado dosis múltiples de alrededor de 30 veces (ratas) o 20 veces (conejos) la exposición en el hombre basada en el área de superficie (mg/m²).

Ezetimibe: Debido a la ausencia de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas se contraindica el uso de ezetimibe durante la gestación, a menos que el beneficio potencial justifique los riesgos a los que puede ser sometido el feto.

Lactancia:

Atorvastatin: Las crías de ratas en período de lactancia tuvieron niveles de droga en el plasma y en el hígado de 50% y 40%, respectivamente, de la que posee la leche de la madre. A causa de las posibles reacciones adversas en infantes en período de lactancia, las mujeres que toman Atorvastatin no deben amamantar (ver Contraindicaciones).

Ezetimibe: Debido a que no se conoce si el ezetimibe es excretado en la leche materna humana se contraindica el uso de ezetimibe durante la lactancia, a menos que el beneficio potencial justifique los riesgos a los que puede ser sometido el lactante.

Debe tenerse en cuenta que todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están contraindicados en embarazadas y mujeres en período de lactancia.

Uso pediátrico:

Se carece de experiencia acerca de la eficacia y seguridad de atorvastatin más ezetimibe en pediatría.

Atorvastatin: La experiencia del tratamiento en niños se limita a las dosis de Atorvastatin hasta 80 mg durante 1 año en 8 pacientes pediátricos con hipercolesterolemia homocigota familiar (FH). Anormalidades no clínicas o bioquímicas se informaron en estos pacientes. Ninguno de estos pacientes tenía menos de 9 años de edad.

Ezetimibe: la experiencia con ezetimibe en la población pediátrica es limitada, por lo tanto no se recomienda el uso del fármaco en niños menores a 10 años.

Uso en ancianos:

Atorvastatin: No hubo diferencias en la presencia de anomalías de laboratorio clínicamente relevantes entre la población geriátrica y los adultos jóvenes.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

Ezetimibe: la efectividad y tolerabilidad del ezetimibe ha resultado similar en pacientes jóvenes y ancianos en estudios clínicos controlados. No obstante, no puede excluirse una mayor sensibilidad de los sujetos ancianos a la medicación.

EFFECTOS ADVERSOS

Atorvastatin:

Atorvastatin generalmente es bien tolerado. Las reacciones adversas han sido usualmente leves a moderadas y pasajeras. En estudios clínicos controlados de 2502 pacientes, < 2% de pacientes debieron interrumpir el tratamiento debido a experiencias adversas atribuidas a Atorvastatin. Los fenómenos adversos más frecuentes que se consideran relacionados con Atorvastatin fueron constipación, flatulencias, dispepsia y dolor abdominal.

En el estudio Anglo - Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) que incluyó 10,305 participantes tratados con Atorvastatin 10 mg por día (n= 5,168) o placebo (n= 5,137), la seguridad y el perfil de tolerancia del grupo tratado con Atorvastatin fue comparable con la del grupo tratado con placebo durante un seguimiento promedio de 3,3 años.

Reacciones clínicas adversas: Las experiencias adversas informadas en el 2% de los pacientes en estudios clínicos de Atorvastatin controlados contra placebo, sin reparar en la evaluación causal, se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2. Fenómenos adversos en estudios con placebo controlado (% de pacientes).

Sistema del Cuerpo/ Evento Adverso	Placebo N = 270	Atorvastatin 10 mg N = 863	Atorvastatin 20 mg N = 36	Atorvastatin 40 mg N = 79	Atorvastatin 80 mg N = 94
Cuerpo en General					
Infección	10.0	10.3	2.8	10.1	7.4
Dolor de cabeza	7.0	5.4	16.7	2.5	6.4
Lesión accidental	3.7	4.2	0.0	1.3	3.2
Gripe	1.9	2.2	0.0	2.5	3.2
Dolor abdominal	0.7	2.0	0.0	3.8	2.1
Dolor de espalda	3.0	2.8	0.0	3.8	1.1
Reacción alérgica	2.6	0.9	2.8	1.3	0.0
Astenia	1.9	2.2	0.0	3.8	0.0
Sistema Digestivo					
Constipación	1.8	2.1	0.0	2.5	1.1
Diarrea	1.5	2.7	0.0	3.8	5.3
Dispepsia	4.1	2.3	2.8	1.3	2.1
Flatulencias	3.3	2.1	2.8	1.3	1.1
Sistema Respiratorio					
Sinusitis	2.6	2.8	0.0	2.5	0.4
Faringitis	1.5	2.5	0.0	1.3	2.1
Piel y Apéndices					
Rash	0.7	3.9	2.8	3.8	1.1
Sistema Musculoesquelético					
Artralgia	1.5	2.0	0.0	5.1	0.0
Mialgia	1.1	3.2	5.6	1.3	0.0

Los siguientes fenómenos adversos fueron informados, independientemente de las evaluaciones de causalidad en pacientes tratados con Atorvastatin en ensayos clínicos.

Los eventos escritos en letra cursiva aparecieron en el 2% de los pacientes y los eventos escritos con letra simple ocurrieron en < 2% de los pacientes.

Cuerpo en general: *dolor de pecho*, edema facial, fiebre, rigidez del cuello, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema en general.

Sistema digestivo: *náuseas*, gastroenteritis, pruebas anormales de las funciones del hígado, colitis, vómito, gastritis, sequedad bucal, hemorragia rectal, esofagitis, eructos, glositis, úlceras en la boca, anorexia, aumento de apetito, estomatitis, cólico biliar, queilitis, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, melena, hemorragia intestinal, úlcera estomacal, tenesmo, estomatitis ulcerosa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática.

Sistema respiratorio: *bronquitis*, *rinitis*, neumonía, disnea, asma, epistaxis.


 IVAX Argentina S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACEUTICA
 Directora Técnica


 IVAX Argentina S.A.
 ALFREDO WEBER
 Gerente General
 Apoderado

Sistema nervioso: *insomnio, mareos, parestesia, somnolencia, amnesia, sueño anormal, libido disminuida, labilidad, falta de coordinación, neuropatía periférica, torticolis, parálisis facial, hipercinesia, depresión, hipoestesia, hipertonia.*

Sistema musculoesquelético: *artritis, calambres en las piernas, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contractura tendinosa, miositis.*

Piel y apéndices: *prurito, dermatitis, alopecia, piel seca, sudor, acné, urticaria, eczema, seborrea, úlceras de piel.*

Sistema urogenital: *Infección del tracto urinario, alteración de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, cálculos renales, nocturia, epididimitis, enfermedad fibroquística, hemorragia vaginal, albuminuria, agrandamiento del pecho, metrorragia, nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, eyaculación anormal, hemorragia uterina.*

Sentidos especiales: *ambliopía, tinnitus, sequedad ocular, alteración de la refracción, hemorragia ocular, sordera, glaucoma, parosmia, pérdida del sabor, trastornos del sabor.*

Sistema cardiovascular: *palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión postural, flebitis, arritmias, angina de pecho, hipertensión.*

Alteraciones nutricionales y metabólicas: *edema periférico, hiperglucemia, creatina fosfocinasa elevada, gota, aumento de peso, hipoglucemia.*

Sistema héptico linfático: *equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, petequias.*

Experiencia posterior a la comercialización

Ezetimibe:

Los eventos adversos asociados con el tratamiento con Atorvastatin que han sido informados a partir de la introducción en el mercado y que no están enumerados anteriormente, sin reparar en las evaluaciones de causalidad incluyen los siguientes:

anafilaxia, edema angioneurótico, rashs bullosos (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens - Johnson y necrólisis epidérmica tóxica y rabdomiolisis).

El ezetimibe es generalmente bien tolerado tanto administrado solo como en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. La incidencia global de efectos adversos y de la tasa de discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos reportados con ezetimibe son similares a las observadas con placebo.

Monoterapia: los efectos adversos observados en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con ezetimibe y con una incidencia mayor que la del placebo en estudios controlados se describen en la tabla siguiente.

Tabla 3: Efectos adversos clínicos ocurridos en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con ezetimibe y con una incidencia mayor a la del placebo independientemente de su causalidad.

Sistema corporal/ Clase de órgano Efecto adverso	Placebo (%) n= 795	Ezetimibe 10 mg (%) n=1691
Cuerpo como un todo – desórdenes generales		
Fatiga	1.8	2.2
Desórdenes del sistema gastrointestinal		
Dolor abdominal	2.8	3.0
Diarrea	3.0	3.7
Infecciones		
Infección viral	1.8	2.2
Faringitis	2.1	2.3
Sinusitis	2.8	3.6
Desórdenes del sistema musculoesquelético		
Artralgia	3.4	3.8
Dolor de espalda	3.9	4.1
Desórdenes del sistema respiratorio		
Tos	2.1	2.3

Combinación de estatinas con ezetimibe:

En general los efectos adversos fueron similares entre la administración conjunta de ezetimibe e inhibidores de la HMG-CoA reductasa respecto de la administración de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa como monoterapia. Sin embargo, se observó un incremento ligeramente mayor en la frecuencia de elevación de las transaminasas séricas en pacientes recibiendo la combinación ezetimibe-inhibidores de la HMG-CoA reductasa que en pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa solos (Ver PRECAUCIONES, Enzimas hepáticas).

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

Los efectos adversos clínicos reportados en $\geq 2\%$ de los pacientes con una incidencia mayor que placebo, en estudios clínicos controlados con placebo, en los que se administró ezetimibe solo o concurrentemente con distintos inhibidores de la HMG-CoA reductasa se observan en la tabla siguiente.

Tabla 4: Efectos adversos clínicos ocurridos en $\geq 2\%$ de los pacientes y con una incidencia mayor a la del placebo independientemente de su causalidad en estudios combinando ezetimibe y estatinas.

Sistema Corporal/ clase de órgano Efecto adverso	Placebo (%) n= 259	Ezetimibe 10 mg (%) n= 262	Todas las estatinas* (%) n= 936	Ezetimibe + todas las estatinas* (%) n=925
Cuerpo como un todo/ desórdenes generales				
Dolor de pecho	1.2	3.4	2.0	1.8
Vértigo	1.2	2.7	1.4	1.8
Fatiga	1.9	1.9	1.4	2.8
Dolor de cabeza	5.4	8.0	7.3	6.3
Desórdenes del sistema gastrointestinal				
Dolor abdominal	2.3	2.7	3.1	3.5
Diarrea	1.5	3.4	2.9	2.8
Infecciones				
Faringitis	1.9	3.1	2.5	2.3
Sinusitis	1.9	4.6	3.6	3.5
Infecciones del tracto respiratorio superior	10.8	13.0	13.6	11.8
Desórdenes del sistema musculoesquelético				
Artralgia	2.3	3.8	4.3	3.4
Dolor de espalda	3.5	3.4	3.7	4.3
Mialgia	4.6	5.0	4.1	4.5

* Todas las estatinas = todas las dosis de inhibidores de HMG-CoA reductasa

SOBREDOSIFICACION

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de Atorvastatin. En caso de una sobredosis, el paciente debe ser tratado en forma sintomática y deberán instituirse las medidas de soporte que se requieran. Debido a la extensa unión a las proteínas plasmáticas, no se sugiere utilizar hemodíalisis para facilitar significativamente la depuración de Atorvastatin.

No han sido reportados casos con sobredosis de ezetimibe.

La administración de ezetimibe 50mg/día a 15 sujetos durante 14 días fue en general bien tolerada.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la humedad.

PRESENTACIONES:

LIPIBEC duo (10/10 y 20/10) se presentará en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de ATORVASTATIN y 30 comprimidos de EZETIMIBE.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente, Certificados Nros. 47.261 y 51.814

Laboratorio IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ULTIMA REVISION:.....


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
FARMACIA TECNICA


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado