



Industria Argentina

## LIPAREX DUO 10/10 - 20/10 ATORVASTATINA 10 mg - 20 mg + EZETIMIBA 10 mg

Comprimidos recubiertos + Comprimidos - Vía oral  
Venta Bajo Receta

### FÓRMULA

Cada comprimido de **ATORVASTATINA 10 mg** contiene:

Atorvastatina (como sal de calcio trihidrato) 10 mg.

Excipientes: Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Croscarme-losa sódica, Estearato de magnesio, Celulosa, Lactosa, c.s.

Cada comprimido de **ATORVASTATINA 20 mg** contiene:

Atorvastatina (como sal de calcio trihidrato) 20 mg.

Excipientes: Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Croscarme-losa sódica, Estearato de magnesio, Celulosa, Lactosa, c.s.

Cada comprimido de **EZETIMIBA** contiene:

Ezetimiba 10 mg

Excipientes: Laurilsulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Lactosa, Povidona, Crosopovidona, c.s.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipocolesterolemiante. Código ATC: C10BA05.

### INDICACIONES

LIPAREX DUO está indicado frente a la falla terapéutica de la monoterapia con Atorvas-tatina o Ezetimiba, o para reducir la dosis diaria de Atorvastatina, con mantenimiento de los resultados terapéuticos. Los pacientes deben realizar una dieta para disminuir los niveles de colesterol.

Tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y en la dislipemia mixta (tipos Fredrickson II a y II b).

LIPAREX DUO también está indicado en la reducción del colesterol total y del LDL co-lesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante a como adyuvante a otros tratamientos hipocolesterolemiantes (ej.: aféresis de LDL) o en caso de no disponer de estos tratamientos.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

**Atorvastatina:** Actúa reduciendo los niveles de lípidos en la sangre. Es un inhibidor competitivo y selectivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reducta-sa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y limitante de la biosíntesis de colesterol.

Tanto Atorvastatina como sus metabolitos poseen actividad farmacológica. El hígado representa el principal sitio de acción y el principal órgano encargado de la síntesis de colesterol y la depuración de las LDL.

**Ezetimiba:** Reduce los niveles plasmáticos de colesterol inhibiendo su absorción en el intestino delgado. Ezetimiba no inhibe la síntesis hepática de colesterol ni aumenta la excreción de ácidos biliares, sino que parece actuar localizadamente en el ribete en cepillo del intestino delgado inhibiendo la absorción de colesterol, determinando una disminución en la llegada del colesterol intestinal al hígado. De este modo se logra una reducción de los depósitos hepáticos de colesterol y un aumento en el clearance de colesterol sanguíneo. Este mecanismo distintivo es complementario al de los inhibido-res de la HMG-CoA reductasa. Ezetimiba no mostró efectos significativos sobre las

concentraciones plasmáticas de vitaminas liposolubles (A, D y E), ni afectó la pro-ducción de hormonas esteroides de corteza adrenal.

### FARMACONÉTICA

**Atorvastatina:** Luego de su administración oral Atorvastatina se absorbe rápidamente; alcanzando picos de concentración plasmática entre 1 a 2 hs. La biodisponibilidad es de 12% y la inhibición de la HMG-CoA reductasa es de un 30%. La baja disponibilidad se atribuye a depuración en la mucosa gastrointestinal y a un efecto de primer paso hepático. La presencia de alimentos disminuye la velocidad y el grado de absorción en un 25% y 9%, respectivamente. Cuando se mide la reducción de LDL por medio de la Cmax y el área bajo la curva de concentración plasmática, dicha reducción es similar cuando se administra con o sin alimentos. Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina son menores después de la administración vespertina cuando se compara con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del LDL-colesterol no se afecta por el momento del día en que administra la dosis.

La unión a proteínas plasmáticas supera un 98%. En animales de experimentación Atorvastatina se eliminó por leche materna.

La droga es extensamente metabolizada a derivados orto y parahidroxilados y a varios productos de beta-oxidación. Un 70% de la actividad inhibitoria sobre la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos. El citocromo P-450 3A4 parece tener importancia en el metabolismo de Atorvastatina, como lo demuestran estudios in vitro en los que se empleó eritromicina.

La eliminación de la droga madre y sus metabolitos se realiza principalmente a través de la bilis después de su metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media de eliminación es de 14 horas, aunque la vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20-30 horas, debido a la actividad de los metabolitos. Menos del 2% de una dosis de Atorvastatina se recupera sin cambios en la orina después de su administra-ción oral.

**Ezetimiba:** Tras la administración oral, Ezetimiba es absorbido y extensivamente conju-gado a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo. Tras una dosis única de 10 mg se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de Ezetimiba (3.4 a 5.5 ng/ml) entre 4 y 12 hs., mientras que el pico máximo de Ezetimiba glucurónido (45 a 71 ng/ml) se alcanza entre la primera y segunda hora. Esta proporcionalidad entre las concentraciones de ambos compuestos se mantuvo con dosis de 5 a 20 mg. Ezetimiba presenta una biodisponibilidad variable según el paciente.

Ezetimiba puede ser administrado con o sin alimentos ya que la ingesta alimentaria no modifica la tasa de absorción. Tanto Ezetimiba como su forma conjugada se trans-portan altamente ligados (> 90%) a las proteínas plasmáticas. La forma conjugada es excretada por vía biliar y renal. La relación plasmática porcentual entre Ezetimiba libre y la forma conjugada es de 10-20% a 80-90% respectivamente, siendo ambos compuestos lentamente eliminados del plasma, con una vida media de aproximada-mente 22 hs. y una eliminación prácticamente total a las 48 hs. Se considera que un 78% de la dosis administrada se elimina por vía fecal mientras que un 11% lo hace por vía urinaria.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

**Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no familiar) y dislipemia mixta (Fre-drickson) tipos IIa y IIb):** La dosis inicial recomendada es de 10 mg de Atorvastatina y 10 mg de Ezetimiba una vez al día. LIPAREX DUO debe ser administrado en una sola toma diaria en cualquier momento del día, antes o después de la comida. El compri-

mido de Atorvastatina, y el de Ezetimiba deben ingerirse en la misma toma. Una dosis de LIPAREX DUO está compuesto por un comprimido de Atorvastatina y uno de Eze-timiba. El tratamiento debe adecuarse a la respuesta individual y al objetivo terapéutico. Después de iniciar el tratamiento y durante la titulación de la dosis los niveles plasmáti-cos de lípidos deben controlarse cada 2 a 4 semanas para realizar el ajuste de dosis. Dado que el objetivo terapéutico es reducir los niveles de LDL se recomienda utilizar la concentración de LDL como dato previo al inicio del tratamiento y como valor control de la respuesta terapéutica.

Solo en casos en los que no se dispone de la medición de LDL, puede utilizarse como dato el nivel de colesterol total.

En aquellos pacientes sin respuesta adecuada a la dosis de 20 mg diarios de Atorvasta-tina, debe iniciarse el tratamiento directamente con LIPAREX DUO 20.

En los pacientes con respuesta inadecuada a 10 mg diarios de Ezetimiba como mono-terapia el tratamiento deberá iniciarse con LIPAREX DUO 10.

**Hipercolesterolemia familiar homocigota:** En estos casos, LIPAREX DUO se utiliza como tratamiento adjunto a otros para disminuir la concentración plasmática de lípi-dos (ej.: aféresis de LDL) o cuando estos no pudieran utilizarse o no estuvieran dispo-nibles.

**Dosificación en pacientes con insuficiencia renal:** No es necesario, ajustar la dosis en estos pacientes.

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula. - Enfermedad hepática activa. Niveles de transaminasas elevados en forma persistente (más de 3 veces el límite superior de la normalidad). - Embarazo. - Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado. - Lactancia.

### ADVERTENCIAS

**Efectos hepáticos:** Al igual que con otros agentes de la misma clase, en pacientes medi-cados con Atorvastatina se informaron elevaciones moderadas de las transaminasas séricas (> de 3 veces el límite superior de la normalidad).

**En ensayos clínicos:** Se observaron en menos del 1% de los pacientes niveles persis-tentemente altos de transaminasas. Con la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento los niveles de enzimas hepáticas volvían a valores pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de Atorvas-tatina, sin secuelas. Se recomienda realizar tests de función hepática antes de comen-zar la administración del fármaco y posteriormente en forma periódica una vez iniciada la terapia. Se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con LIPAREX DUO en caso de detectarse aumentos en las transaminasas.

LIPAREX DUO debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o en aquellos con una importante ingesta alcohólica. La presen-cia de enfermedad hepática activa o niveles persistentemente elevados de transamina-sas son contraindicaciones para el uso de LIPAREX DUO (Ver contraindicaciones).

**Efectos musculoesqueléticos:** La administración de Atorvastatina puede producir miopatía, caracterizada por dolor o debilidad muscular acompañados de aumentos de la fosfocreatinquinasa (CPK) > 10 x ULN. Los pacientes deben informar sobre la apari-ción de dolor muscular sin causa aparente, debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre o malestar general. El tratamiento con LIPAREX DUO debe sus-penderse ante la persistencia de niveles elevados de CPK o ante la sospecha o diagnóstico de miopatía.

**Se ha reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de CPK,**

**que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.**

La administración simultánea con ciclosporina, eritromicina, niacina, derivados del ácido fibríco o antifúngicos azólicos aumenta el riesgo de desarrollo de miopatía. En casos donde se usen tratamientos combinados con las drogas anteriormente mencio-nadas se recomienda realizar determinaciones de CPK en forma periódica, si bien esta conducta puede no prevenir la aparición de una miopatía severa.

LIPAREX DUO debe suspenderse en forma temporaria en todos los pacientes que de-sarrollen cuadros compatibles con miopatía o en aquellos que tengan un factor que los predisponga al desarrollo de insuficiencia renal aguda secundaria a rabdomiolisis (ej.: hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, infecciones severas, alteraciones metabóli-cas severas, crisis convulsivas). La administración simultánea de Ezetimiba en pacien-tes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa no aumenta la incidencia de miopatía que éstos ocasionalmente generan.

En estudios clínicos efectuados en pacientes con insuficiencia hepática de grado va-riable, el área bajo la curva de Ezetimiba aumentó aproximadamente 3 a 4 veces y 5 a 6 veces, respectivamente, en pacientes con moderada o severa falla hepática. Por consi-guiente, desconociéndose los efectos de esta mayor exposición al Ezetimiba en pacien-tes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda el uso de esta medicación en estos enfermos.

En pacientes con insuficiencia renal severa el área bajo la curva de Ezetimiba aumentó sólo 1,5 veces en relación con los sujetos normales, por lo cual el uso en estos casos no presenta recomendaciones especiales.

### PRECAUCIONES

**Insuficiencia renal:** El deterioro de la función renal no tiene influencia sobre las concen-traciones plasmáticas y sobre los efectos hipolipemiantes por LIPAREX DUO. Por lo tanto, no es necesario realizar ajustes en la dosis para estos pacientes. **Insuficiencia hepática:** Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina aumentan en forma pro-nunciada en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica. **Hígado:** En estudios con Ezetimiba como única terapia hipolipemiante, la incidencia de elevación de transami-nasas fue similar a la del grupo placebo. En estudios clínicos utilizando Ezetimiba asociado a un inhibidor de la HMG-CoA reductasa la elevación de las transaminasas se observó en 1,3% de los casos, y en 0,4% de los pacientes tratados solamente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Estas elevaciones fueron generalmente asinto-máticas, sin colestasis asociadas, y desaparecieron al discontinuar la terapia. En conse-cuencia, cuando la Ezetimiba sea administrado junto con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, deberán realizarse exámenes periódicos evaluando la función hepática. La Ezetimiba no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

**Embarazo y Lactancia:** Contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres en edad fértil que reciban tratamiento con LIPAREX DUO deben utilizar un método anti-conceptivo adecuado.

No existen datos sobre la excreción de las drogas en leche materna, por lo que se re-comienda suspender la lactancia cuando la madre reciba tratamiento con este fármaco.

**Uso pediátrico:** Se desaconseja el tratamiento con LIPAREX DUO en niños.

**Uso en geriatría:** Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina en sujetos añosos (mayores de 65 años) son mayores cuando se compararon con adultos jóvenes (en un 40% para la concentración plasmática máxima y en un 30% para el área bajo la curva).

Los efectos sobre los lípidos, sin embargo, fueron similares para ambas poblaciones. La efectividad y seguridad de la Ezetimiba fue evaluada en un grupo de pacientes de más de 75 años, sin hallar diferencias significativas respecto del grupo control.

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

**Atorvastatina:** Existe aumento en el riesgo del desarrollo de miopatía en pacientes

que reciben tratamiento simultáneo con ciclosporina, derivados del ácido fibríco, eritro-micina, antifúngicos azólicos o niacina.

**Antiácidos:** La administración simultánea de Atorvastatina con antiácidos que contienen hidróxido de magnesio o aluminio reduce las concentraciones plasmáticas del primero en un 35%. Sin embargo, las reducciones de LDL-colesterol no se vieron afectadas.

**Antipirina:** Atorvastatina no afectó la farmacocinética de la antipirina, por lo tanto, no son de esperar interacciones con drogas que se metabolizan a través de las mismas isoenzimas del citocromo. **Colestiramina:** La administración simultánea con colestira-mina reduce las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina en aproximadamente un 25%. Sin embargo, los efectos sobre la reducción de los niveles de lípidos son ma-yores cuando ambas drogas se administran en forma conjunta. **Digoxina:** Los pacien-tes en tratamiento con digoxina deben ser controlados, debido a que la administración de Atorvastatina aumentó las concentraciones plasmáticas de digital en un 20%.

**Eritromicina:** La administración de eritromicina, inhibidor del citocromo P450 3A4, se asoció con aumentos de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina. **Anticon-ceptivos orales:** Los valores del área bajo la curva de concentración de noretindrona y etilestradiol aumentaron en 30% y 20% respectivamente cuando se administraron en forma simultánea con Atorvastatina. Este efecto debe considerarse cuando se seleccio-na un anticonceptivo oral en una mujer que recibe tratamiento con LIPAREX DUO. Atorvastatina no demostró interacciones clínicamente significativas con warfarina, cimetidina, agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo hormonal.

**Ezetimiba; Colestiramina:** La administración concomitante de colestiramina disminuye el área bajo la curva de Ezetimiba en 55%, por lo cual los beneficios de asociar Eze-timiba al tratamiento son mínimos. **Fibratos:** La efectividad y seguridad de la Ezetimiba asociado con fibratos no ha sido establecida. En un estudio en perros la Ezetimiba aumentó el contenido de colesterol en bilis, que podría potenciar el conocido aumento en la excreción de colesterol hacia bilis generado por los fibratos. En consecuencia no se recomienda la coadministración de Ezetimiba y fibrato. En un estudio farmacocinéti-co la administración concomitante de fenofibrato aumentó la concentración de Eze-timiba en un 50%. **Gemfibrozil:** En un estudio farmacocinético, la administración conco-mitante de gemfibrozil aumentó la concentración de Ezetimiba en un 70%. **Inhibidores de HMG-CoA reductasa:** No se observaron interacciones farmacocinéticas entre Eze-timiba y Atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina o fluvastatina. **Ciclopsorina:** En un paciente con trasplante renal que recibía ciclosporina los niveles de Ezetimiba aumentaron 12 veces. En consecuencia, los pacientes que reciben Ezetimiba y ciclo-sporina deben ser cuidadosamente monitoreados.

Ezetimiba no ha demostrado interacciones farmacológicas significativas cuando se administra simultáneamente con warfarina, digoxina, anticonceptivos orales, cime-tidina o glipizida.

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas con Atorvastatina son generalmente leves y transitorias. En ensayos clínicos, menos del 2% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos causados por Atorvastatina.

**En general:** Infección, cefalea, síndrome gripal, dolor abdominal, dolor lumbar, reacción alérgica, astenia, edema facial, fiebre, rigidez cervical, malestar, reacción de fotosensi-bilidad, edema generalizado.

**Aparato digestivo:** Constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, tests anormales de fun-cionamiento hepático, úlcera duodenal o gástrica, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática, gastroenteritis, colitis, vómitos, gastritis, hemorragia rectal, esofagitis, glo-sitis, ulceración de la boca, estomatitis, anorexia, aumento del apetito, disfgia, dolor biliar, melena, hemorragia gingival.

**Aparato respiratorio:** Sinusitis, faringitis, neumonía, asma, epistaxis.

**Sistema nervioso:** Parestesias, somnolencia, amnesia, alteraciones del sueño, disminu-

ción de la libido, ataxia, neuropatía periférica, torticolis, parálisis facial, hiperkinesia. **Aparato musculoesquelético:** Artralgias, mialgias, calambres musculares, bursitis, te-nosinovitis, miastenia, miositis.

Miopatía necrotizante inmunomediada (frecuencia desconocida).

**Piel y anexo:** Eritema, prurito, dermatitis de contacto, alopecia, piel seca, sudoración, acné, urticaria, eccema, seborrea, úlceras de piel.

**Aparato urogenital:** Aumento de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, litiasis renal, nocturia, epididimitis, enfermedad fibroquistica de la mama, hemorragia vaginal, albuminuria, agrandamiento de la mama, metrorragia, nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria, eyaculación anormal.

**Órganos de los sentidos:** Ambliopía, tinnitus, sequedad de la conjuntiva, alteraciones de la refracción, ojo rojo, sordera, parosmia, pérdida del gusto, disgeusia.

**Aparato cardiovascular:** Palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipotensión ortostática, flebitis, arritmia.

**Alteraciones metabólicas:** Hiperglucemia, aumento de la CPK, gota, aumento de peso, hipoglucemia.

**Sangre y sistema linfático:** Equimosis, anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, pe-tequias.

En los estudios clínicos Ezetimiba fue habitualmente bien tolerado, siendo las reacciones adversas leves y transitorias. La incidencia global de efectos secundarios observados con Ezetimiba fue similar a la comunicada con placebo, lo mismo que la tasa de interrupción de tratamiento. Las siguientes fueron las reacciones adversas más comunes (1 en 100/100, <1/10) vinculadas a la droga, en los pacientes que reci-bieron Ezetimiba solo: cefalea, dolor abdominal y diarrea.

Cuando Ezetimiba fue coadministrado con una estatina, los efectos adversos más comunes fueron: cefalea, fatiga, dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, náuseas, incremento en las transaminasas (Ver precauciones) y mialgias.

### NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\_net/applications/fvg\_eventos\_adversos\_nuevo/index.html

**Sobredosificación:** No se conoce un tratamiento específico en caso de sobredosis por Atorvastatina y/o Ezetimiba. En estos casos se recomienda tratar al paciente en forma sintomática y deben indicarse medidas de soporte vital. Se desaconseja el empleo de hemodiálisis, debido al alto porcentaje de Atorvastatina unido a proteínas plasmáticas.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:** Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247. Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (11) 4300-2115/4362-6063. Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777. Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

**Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.**

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. Conservar en su envase original.

**Presentación: LIPAREX DUO 10/10 – 20/10** En envases x 60: 30 comprimidos recu-biertos de Atorvastatina + 30 comprimidos de Ezetimiba.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 46.744 (Atorvastatina), 52.689 (Ezetimiba).

**Dirección Técnica:** Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 06/2016

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**  
Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
TE (54-11) 4981-5444/5544/5644  
www.finadiet.com.ar



**FINADIET**