

ALIPAS EZETIMIBE 10 mg

Comprimidos

Composición:

Cada comprimido contiene:

Ezetimibe	10 mg
Celulosa microcristalina	10 mg
Croscarmelosa sódica	8 mg
Povidona	4 mg
Lauril sulfato de sodio	2 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Lactosa c.s.p.	100 mg

Acción terapéutica: Hipolipemiante, Hipocolosterolemiante. Código ATC: C10AX09

Indicaciones: ALIPAS está indicado en pacientes con hipercolesterolemia, o sitosterolemia en hombres y mujeres, mayores o jóvenes. En pacientes pediátricos y adolescentes (10 a 17 años) su uso se limita a pacientes con hipercolesterolemia primaria familiar homocigota (FHfHo) o sitosterolemia.

Hipercolesterolemia primaria: Administrado concomitantemente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina), está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria familiar heterocigota y no familiar, que no están controlados adecuadamente con una estatina sola. En monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria familiar heterocigota y no familiar en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (FHfHo): Administrado concomitantemente con una estatina, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con FHfHo. Los pacientes podrán recibir también otros tratamientos complementarios (por ejemplo, aféresis de las LDL).

Sitosterolemia homocigota (Fitosterolemia): Ezetimibe está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con sitosterolemia familiar homocigota.

Acción farmacológica: Ezetimibe pertenece a una nueva clase de hipolipemiantes. Ezetimibe inhibe la absorción intestinal de colesterol y de fitosteroles de composición o estructura similares.

Ezetimibe se deposita en el borde de las vellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol por éste, ello produce una disminución del transporte de colesterol desde el intestino hacia el hígado. Por consiguiente, se deposita una menor cantidad de colesterol en el hígado y aumenta la depuración de colesterol desde la sangre. Los dos mecanismos de acción descritos se complementan para la disminución sinérgica de colesterol. Ezetimibe no aumenta la eliminación de colesterol por la vía biliar como lo hacen los modificadores aniónicos, ni inhibe la síntesis de colesterol en el hígado como las estatinas. Ezetimibe tiene una acción selectiva sobre la absorción de colesterol y no ejerce efecto alguno sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, estrinestradíol o vitaminas. Ezetimibe, asociado con una estatina (simvastatin o atorvastatin), no sólo disminuye la apolipoproteína B y triglicéridos, sino que además aumenta el valor de colesterol HDL, comparado con los resultados obtenidos con la monoterapia.

Farmacocinética: Absorción: después de la administración oral, Ezetimibe es absorbido y conjugado extensamente a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (Ezetimibe-glucurónido). Después de una sola dosis de 10 mg de Ezetimibe, las concentraciones plasmáticas pico medias de Ezetimibe (C_{max}) de 3,4 a 5,5 ng/ml se alcanzan en 4 a 12 horas (T_{max}).

Ezetimibe tiene una biodisponibilidad variable, el coeficiente de variación, basado en la variabilidad inter-sujetos, es de 35 a 60% para los valores de AUC.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral: la administración concomitante de alimentos (grasos o no grasos) no tiene efecto sobre la extensión de absorción de Ezetimibe administrado como comprimidos de 10 mg. El valor de C_{max} de Ezetimibe aumenta un 38% con el consumo de alimentos muy grasos. Ezetimibe puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: Ezetimibe y Ezetimibe-glucurónido se unen extensamente (> 80%) a proteínas plasmáticas.

Metabolismo y excreción: Ezetimibe se metaboliza principalmente en el intestino delgado y el hígado por conjugación con derivados glucurónidos (una reacción de fase II) sin subsiguiente excreción (una reacción de fase I) en todas las especies evaluadas. En humanos, Ezetimibe se metaboliza rápidamente a Ezetimibe-glucurónido. Ezetimibe y Ezetimibe-glucurónido son los principales compuestos derivados de la droga detectados en plasma, constituyendo aproximadamente 10 a 20% y 80 a 90% de la droga total en plasma, respectivamente. Tanto Ezetimibe como Ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente de plasma, con una vida media de aproximadamente 22 horas tanto para Ezetimibe como para Ezetimibe-glucurónido. Los perfiles de tiempo de concentración en plasma exhiben picos múltiples, lo que sugieren un reciclado enterohepático. Aproximadamente el 78% y 11% de la radioactividad administrada es recuperada en las heces y orina, a lo largo de un período de colección de 10 días. Ezetimibe es el principal componente en las heces y representa el 69% de las dosis administrada, en tanto que Ezetimibe-glucurónido es el principal componente en orina y representa el 9% de la dosis administrada.

Poblaciones especiales: Pacientes geriátricos: Luego de dosis múltiples de Ezetimibe (10 mg una vez por día durante 10 días), las concentraciones en plasma para Ezetimibe total fueron unas 2 veces más altas en sujetos sanos mayores (≥ 65 años) que en sujetos jóvenes.

Pacientes pediátricos: luego de dosis múltiples de Ezetimibe (10 mg una vez por día durante 7 días), la absorción y metabolismo de Ezetimibe son similares en adolescentes (10 a 18 años) y adultos. Basado en los valores de Ezetimibe total, no hay diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica menor de 10 años.

Sexo: luego de dosis múltiples de Ezetimibe (10 mg una vez por día durante 10 días), las concentraciones en plasma de Ezetimibe total fueron ligeramente más altas (<20%) en mujeres que en hombres.

Insuficiencia hepática: después de una dosis única de 10 mg de Ezetimibe, el área media bajo la curva (AUC) para Ezetimibe total aumenta aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (score Child-Pugh 5 a 6), comparado con sujetos sanos. Los valores de AUC medios para Ezetimibe total y Ezetimibe aumentan aproximadamente 3-4 veces y 5-6 veces respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (score Child-Pugh 7 a 9) o severa (Score Child-Pugh 10 a 15). Debido a los efectos desconocidos de la mayor exposición a Ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda Ezetimibe en estos pacientes.

Insuficiencia renal: después de una dosis única de Ezetimibe de 10 mg en pacientes con enfermedad renal severa (ClCr medio ≤ 30 ml/min/1,73 m²), los valores de AUC medios para Ezetimibe total, Ezetimibe-glucurónido y Ezetimibe aumentaron aproximadamente 1,5 veces, comparado con sujetos sanos.

Posología y modo de administración: La dosis usual media de ALIPAS es de 10 mg (1 comprimido) una vez por día. ALIPAS puede ser tomado con o sin alimentos. Es conveniente que el paciente sea sometido a una dieta reducida en lípidos y colesterol previo al inicio del tratamiento y durante la continuidad del mismo. Cuando ALIPAS se asocia con una estatina es conveniente que ALIPAS sea tomado al mismo tiempo que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa, con la dosis recomendada para la estatina.

Co-administración con sequestrantes de ácido biliar (colestiramina): la toma de ALIPÁS deberá realizarse 2 horas antes o 4 horas después de la administración de un sequestrante de ácido biliar.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a Ezetimibe o a cualquier otro componente de la medicación.

Asimismo, la asociación de Ezetimibe con un inhibidor de HMG-CoA reductasa (estatina) está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones sostenidas de las transaminasas séricas. Ezetimibe asociado con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa está contraindicado en el embarazo y lactancia. Por ello, cuando se administra ALIPÁS junto con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) en mujeres con potencial de procrear, tener en cuenta que estas drogas se encuentran contraindicadas.

Advertencias y precauciones: En la administración concomitante de Ezetimibe con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones contenidas en el prospecto de estos productos. En estudios clínicos controlados realizados con Ezetimibe frente a placebo, la incidencia de elevaciones en los valores de transaminasas séricas (tres veces el límite superior) fue similar entre Ezetimibe (0,5%) y placebo (0,3%). Estas elevaciones de los valores de transaminasas fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y remiten a valores basales con la continuación del tratamiento o después de la discontinuación de la terapia. Insuficiencia hepática: Dada la ausencia de datos sobre los efectos de una mayor exposición de Ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, ALIPÁS no debería ser administrado en estos pacientes. Cuando Ezetimibe se coadministra con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa se recomienda realizar, previo a la iniciación de la terapia, pruebas de la función hepática, según lo indicado para el inhibidor de la HMG-CoA reductasa. No se describe aumento de miopatías o rabdomiólisis asociadas con la administración de Ezetimibe, aún cuando estas reacciones adversas son descritas para los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otras drogas reductoras de lípidos.

Interacciones: En estudios preclínicos se describe que Ezetimibe no induce las enzimas del metabolismo que pasan por el citocromo P450. No influye la actividad metabólica de citocromo P450-1A2, 2D6, 2C 8/9 y 3A4 ni la actividad de la N-acetiltransferasa. Ezetimibe no influye sobre el metabolismo de dapsona, dextrometorfano, digoxina, de los anticonceptivos hormonales, glibepezida, tolbutamida, midazolam IV o de warfarina cuando se administran conjuntamente.

Anticáncer: La utilización simultánea de anticánceres disminuye el área de absorción de Ezetimibe pero no su biodisponibilidad.

Colestiramina: La administración simultánea de colestiramina disminuye el área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) de Ezetimibe total (Ezetimibe + Ezetimibe glucuronizado) en aproximadamente 55%. La disminución más importante de colesterol LDL por el agregado de Ezetimibe a Colestiramina puede verse afectada por esta interacción.

Fibratos: La utilización simultánea de fenofibrato o gemfibrozil aumenta la concentración de Ezetimibe total en aprox. 1,5 a 1,7 veces, aunque no se describe ninguna implicancia clínica por este aumento. La eficacia y tolerancia de Ezetimibe en asociación a fibratos no ha sido establecida, por lo cual no se recomienda su uso conjunto.

Ciclosporina: Se describe un aumento de los niveles de Ezetimibe en aprox. 12 veces en 1 paciente con trasplante renal que recibía medicaciones múltiples, incluyendo ciclosporina. Por ello, los pacientes que reciben ciclosporina y Ezetimibe deben ser cuidadosamente controlados.

Inhibidores de la HMG-CoA-reductasa: No se describen interacciones farmacocinéticas cuando se coadministra Ezetimibe con atorvastatina simvastatina, fluvastatina, pravastatina o lovastatina.

Influencia sobre pruebas de laboratorio: En estudios clínicos controlados con monoterapia se describe un aumento clínicamente significativo de las transaminasas séricas (en tres veces el límite superior normal) aunque este aumento ha sido similar para Ezetimibe (0,5%) y para placebo (0,4%). Sin embargo, estos aumentos fueron asintomáticos, no estaban relacionados con colestasis y se normalizaban en el curso del tratamiento o luego de su suspensión. Asimismo, los aumentos clínicamente significativos de las CPK en pacientes con Ezetimibe como monoterapia o asociado con una estatina fueron similares a los observados con placebo o monoterapia con una estatina.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad: No se describen estos efectos.

Embarazo. Efectos teratogénicos: En vista de la ausencia de estudios adecuados y controlados de Ezetimibe en mujeres embarazadas, ALIPÁS podrá ser usado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto. Asimismo, dado que los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa se encuentran contraindicados durante el embarazo, cuando Ezetimibe sea coadministrado con estas drogas se debe tener en cuenta las contraindicaciones de los inhibidores de HMG-CoA-reductasa.

Lactancia: Se desconoce si Ezetimibe pasa a la leche materna, por ello ALIPÁS podrá ser usado en esta etapa sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el lactante.

Uso en Pediatría: La experiencia del uso de Ezetimibe en monoterapia se limita a adolescentes (10 a 17 años) con hipercolesterolemia primaria familiar homocigota (FHfH) o sitosterolemia y está contraindicado en niños menores de 10 años.

Uso en pacientes idosos: La efectividad y seguridad de Ezetimibe en pacientes mayores de 65 años, es similar a la descrita para pacientes adultos jóvenes y no es necesario ajustar las dosis.

Reacciones adversas: La incidencia de reacciones adversas informada para Ezetimibe en monoterapia fue similar a la observada con placebo. Las reacciones más frecuentes fueron:

Trastornos generales: fatiga, tos, artralgia, dolor de espalda. **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, diarrea.

Infecciones: infección viral, faringitis. En asociación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, las reacciones adversas informadas fueron similares a las descritas para los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa solos. Sin embargo, la frecuencia de aumento de las transaminasas fue levemente mayor cuando Ezetimibe se administra en forma conjunta con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa que los valores descriptos para los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa como monoterapia. Las reacciones adversas más frecuentes cuando Ezetimibe se coadministra con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa son:

Trastornos generales: fatiga, vértigo, artralgia, dolor de espalda, dolor en el pecho, dolor de cabeza.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea.

Infecciones: infección del tracto respiratorio superior, faringitis, sinusitis.

Sobredosificación: No se cuenta con informes de sobredosificación con Ezetimibe. En el caso de ocurrir una sobredosis deberán instalarse medidas sintomáticas y de apoyo.

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

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

"Mantener fuera del alcance de los niños"

Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C, protegido de la luz.

Presentaciones: envases con 30 comprimidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.018

Director Técnico: Gastón L. Landsman, Farmacéutico.

Fecha última revisión: 16/02/2005

Laboratorios Bernabó S.A.

Terrada 2346, C1416ARZ, CABA., Tel.: (011) 4501-3278/79, www.laboratoriosbernabo.com



Laboratorios Bernabó



S1498/65