

## EZETIMIBE SIMVASTATIN

### Comprimidos Recubiertos

Composición	ALIPAS DUO 10/10	ALIPAS DUO 10/20	ALIPAS DUO 10/40
Cada comprimido recubierto contiene:			
Ezetimibe	10 mg	10 mg	10 mg
Simvastatin	10 mg	20 mg	40 mg
Almidón pregelatinizado	23,25 mg	46,5 mg	93 mg
Celulosa microcristalina	12,75 mg	25,50 mg	51 mg
Acido cítrico anhidro	2,55 mg	5,10 mg	10,20 mg
Estearato de magnesio	2,3 mg	2,3 mg	4,6 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa/ polietilenglicol	2,1 mg	3,78 mg	5,25 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa/ lactosa/ triacetina/ dióxido de titanio	0,9 mg	1,62 mg	2,25 mg
Simeticona emulsionada	60 mcg	108 mcg	150 mcg
Galato de propilo	50 mcg	100 mcg	200 mcg
Butilhidroxianisol	39 mcg	78 mcg	156 mcg
Lactosa c.s.p.	100 mg	200 mg	400 mg

**Acción terapéutica:** Hipolipemiante. Clasificación ATC: C 10 A (Reductor de los lípidos séricos).

**Indicaciones:** **Hipercolesterolemia primaria** (heterocigota familiar y no familiar): como terapia adjunta a dieta, para reducir los niveles de colesterol total, C-LDL, Apo-B, triglicéridos y aumentar el colesterol HDL. **Hipercolesterolemia familiar homocigota:** para reducir el colesterol total y el C-LDL, como terapia adjunta a otros tratamientos hipolipemiantes o si tales tratamientos no están disponibles.

**Acción Farmacológica:** ALIPAS DUO tiene un doble mecanismo de acción hipocolesterolémico que actúa inhibiendo la absorción de colesterol por el intestino (ezetimibe) y reduciendo la síntesis hepática de colesterol (simvastatin). La respuesta biológica comienza a las 2 semanas de tratamiento y llega al máximo a las 4-6 semanas; luego permanece estable mientras dure el tratamiento. La asociación disminuye el colesterol total plasmático, el colesterol LDL, los triglicéridos, la Apo-B y aumenta los valores de colesterol HDL.

**Ezetimibe:** Reduce los niveles sanguíneos de colesterol por inhibición de la absorción de colesterol por las vellosidades del intestino delgado. A través de este mecanismo disminuye el almacenamiento de colesterol en el hígado y aumenta la depuración del colesterol sérico.

Su acción complementa la acción de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (simvastatin y otras estatinas).

Ezetimibe reduce los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL, Apo B y Triglicéridos y aumenta el colesterol HDL.

**Simvastatin:** Simvastatin inhibe la HMG-CoA reductasa, enzima que cataliza la biosíntesis intracelular del colesterol en sus primeros estadios. Reduce el colesterol total en plasma, las fracciones de colesterol unidos a lipoproteínas: colesterol LDL, VLDL, apolipoproteína B y triglicéridos. Asimismo produce un aumento moderado del colesterol-HDL. En estudios controlados del efecto de la asociación de ezetimibe con simvastatin se observó una disminución entre 27 y 50% del colesterol LDL y de un 14 a 24% de los triglicéridos y un aumento del colesterol HDL entre 2,7 y 9,3%. Las variaciones de los valores dependen de la enfermedad de base.

**Farmacocinética:** **Ezetimibe:** Luego de su administración oral se absorbe y conjuga extensamente como un metabolito activo fenol-glucurónico (ezetimibe glucurónico). El pico de concentración plasmática (C<sub>max</sub>) se obtiene entre 4 y 12 horas y es de 3,4 a 5,5 mg/mL. La biodisponibilidad de ezetimibe es variable entre individuos. Dependiendo de esta variación individual se encuentra entre el 35 a 60%. La concentración máxima aumenta un 38% si se ingiere con alimentos de alto contenido graso. Ezetimibe puede ser administrado con o sin alimentos. La unión a proteínas plasmática es alta, mayor al 90%. Ezetimibe se metaboliza primariamente en el intestino delgado y en el hígado por glucuronización con posterior excreción biliar y renal. Una pequeña fracción sufre un metabolismo oxidativo. Ezetimibe y ezetimibe-glucurónico, las dos sustancias activas, se encuentran en plasma en una proporción de 10 a 20% y 80 a 90% respectivamente. Ambos se eliminan lentamente con una vida media aproximada de 22 horas. La concentración plasmática exhibe picos que sugieren un reciclado enterohepático. Se elimina, aproximadamente 78% en las heces y 11% en orina. **Pacientes mayores de 65 años:** las concentraciones plasmáticas son el doble de las que se observan en los adultos jóvenes. **Sexo:** las concentraciones plasmáticas son mayores en mujeres que en hombres. **Insuficiencia hepática:** existe un marcado incremento de las concentraciones plasmáticas en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Como se desconoce el efecto de la exposición de ezetimibe en estos pacientes, su uso no se recomienda en estos casos. **Insuficiencia renal:** las concentraciones plasmáticas de ezetimibe aumentan 1,7 veces con respecto a sujetos sanos pero dada su escasa eliminación por esta vía, no requiere ajuste de la dosis. Ezetimibe no afecta la concentraciones plasmáticas de las vitaminas liposolubles A, D y E. No afecta la producción de corticosteroides.

**Simvastatin:** Simvastatin se absorbe rápidamente luego de su administración oral. Debido a un importante primer paso metabólico por el hígado, su biodisponibilidad sistémica es del 4% de la dosis ingerida. Se hidroliza en el hígado a metabolitos activos e inactivos. El principal metabolito activo es beta hidroxiado. Su unión a proteínas plasmáticas es mayor al 90%. La vida media es de 2 horas. Se elimina principalmente por vía biliar. En insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min) tomar precauciones con dosis superiores a los 10 mg/día. Iniciar el tratamiento con precaución.

**Posología - modo de administración:** Debido al riesgo aumentado de padecer enfermedad vascular aterosclerótica por hipercolesterolemia el tratamiento medicamentooso se debe acompañar de una dieta hipograsa. La dosis inicial sugerida es de ALIPAS DUO 10/10 una vez al día pudiendo incrementarse la misma basada en la dosis de simvastatin (ALIPAS DUO 10/20, 10/40). El aumento de dosis se realizará a las 4 semanas de iniciado el tratamiento hasta un máximo de 80 mg de simvastatin por día.

ALIPAS DUO se puede ingerir con o sin alimentos.

**Dosis máxima de Simvastatin:** 40 mg/día (de 5 mg a 40 mg). Podrán seguir recibiendo dosis de 80 mg/día aquellos pacientes que vienen recibiendo dicha dosis por mas de 12 meses, sin signos de compromiso muscular.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación. Embarazo. Lactancia. Enfermedad hepática activa o elevación persistente de las transaminasas séricas.

Niños.

**Precauciones y Advertencias:** Antes de iniciar el tratamiento con **ALIPAS DUO** se deben descartar enfermedades que causan dislipidemias (diabetes, hipotiroidismo, enfermedad hepática obstructiva, insuficiencia renal crónica) y el uso de drogas que aumentan el colesterol LDL y disminuyen el colesterol HDL (progestágenos, anabólicos esteroides y corticosteroides).

En esos casos se debe realizar el tratamiento de la enfermedad subsistente previamente. Previo al tratamiento se debe realizar un perfil lipídico del paciente que incluya dosis de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos, que servirán como guía del tratamiento. Se deben considerar otros factores de riesgo cardiovascular que modifican el colesterol LDL como son: fumar cigarrillos, hipertensión arterial, historia familiar de accidente cardiovascular prematuro (personas menores de 55 años) mujeres de más de 55 años y cifras de HDL menores a 60 mg/dl. Se debe advertir al paciente que este es uno de los recursos para tratar la hipercolesterolemia que además debe acompañarse de medidas higiénico-dietéticas. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda efectuar un examen de la función hepática y repetirlo cada 4 a 6 meses durante los primeros 12 meses del tratamiento. Si el nivel de transaminasas aumenta en 3 veces su límite máximo y éste persiste, la terapéutica debe abandonarse. Simvastatin provoca un aumento moderado y transitorio de la fosfocreatíninasa (CPK) plasmática de origen muscular. Se deben realizar determinaciones periódicas de CPK. El aumento severo se manifiesta por mialgias difusas y debilidad muscular.

El riesgo de rabdomiólisis, que puede llevar a insuficiencia renal e incluso a la muerte, aumenta cuando se coadministra simvastatin y amiodarona. El riesgo de rabdomiólisis es dosis dependiente y aumenta cuando se administran dosis superiores a 20 mg por día de simvastatin simultáneamente con amiodarona o amlopidina. Si se administra Simvastatin junto a Verapamil o Diltiazem la dosis diaria no debe superar los 10 mg/día. Se debe advertir al paciente sobre la necesidad de consultar rápidamente si presenta dolor muscular, sensibilidad aumentada y debilidad muscular pues puede deberse a miopatía. En estos casos se debe suspender el tratamiento para evitar el riesgo de rabdomiólisis severa.

Basado en el contenido de simvastatin en **ALIPAS DUO** el riesgo de miopatías y/o rabdomiólisis aumenta si se asocia con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como ciclosporina, ketconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de proteasa para VIH, nefazodona, cantidades abundantes de jugo de pomelo, danazol. Por lo tanto el uso conjunto con las drogas citadas debe ser evitado. En caso de ser necesario la utilización de alguna de ellas se deberá suspender **ALIPAS DUO**. El riesgo de rabdomiólisis está asociado a dosis de 80 mg/día. Existen otros factores predisponentes: edad avanzada (> 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo mal controlado y compromiso renal. Hay también aumento de la frecuencia de miopatía con el uso simultáneo del simvastatin con fibratos y niacina. Si existiera un factor predisponente de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis, como infección aguda severa, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endócrinos o electrolíticos severos o epilepsia no controlada, el tratamiento debe interrumpirse. Debe usarse con precaución en bebedores excesivos de alcohol por la posibilidad de insuficiencia hepática crónica preexistente. **Insuficiencia hepática:** en caso de insuficiencia hepática moderada o severa no se recomienda el uso de **ALIPAS DUO**. El paciente debe ser advertido de informar a otros médicos que le prescriben nuevas medicaciones que están tomando **ALIPAS DUO**.

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

**Carcinogénesis - Mutagénesis - Trastornos de la fertilidad:** En estudios en animales no se ha detectado aumento de la incidencia de tumores. No hay evidencia de mutagenicidad en estudios realizados in vitro en microbios ni en cultivos de linfocitos humanos. No se ha observado toxicidad reproductiva.

**Embarazo y lactancia:** Su uso está contraindicado.

**Interacciones medicamentosas:** *Inhibidores potentes del citocromo P 3A4:* aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación de simvastatin: itraconazol, ketconazol, claritromicina, eritromicina, telitromicina, inhibidores de proteasa VIH, nefazodona, ciclosporina, grandes cantidades de jugo de pomelo (1 litro diario). *Danazol:* aumenta el riesgo de miopatía o rabdomiólisis. La dosis de **ALIPAS DUO** no debe ser mayor de 10/10 mg/día si se coadministra con Danazol. *Amiodarona y verapamil:* aumento de la incidencia de miopatía con el uso simultáneo. La dosis de **ALIPAS DUO** en estos casos no debe ser mayor de 10/20 mg diarios. *Colestiramina:* la administración simultánea disminuye la concentración plasmática de ezetimibe y consecuentemente su acción. *Fibratos:* no se ha establecido la eficacia y seguridad del uso con ezetimibe. Aumenta el riesgo de rabdomiólisis en el uso conjunto con simvastatin. Además aumenta el riesgo de colestiliasis debido a que ezetimibe y los fibratos aumentan el colesterol en la vesícula biliar. No se recomienda el uso simultáneo de fibratos con esta asociación. *Fenofibrato:* aumenta las concentraciones de ezetimibe (Ver Fibratos). *Gemfibrozil:* aumenta las concentraciones de ezetimibe (Ver Fibratos). *Ciclosporina:* su uso conjunto no se recomienda porque aumenta el riesgo de rabdomiólisis y además eleva las concentraciones de ezetimibe hasta 12 veces. *Anticoagulantes:* aumento del efecto de warfarina y antivitaminas K. *Digoxina:* el uso conjunto con simvastatin aumenta levemente las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se debe monitorear digoxina en estos pacientes. No afecta la biodisponibilidad de antiácidos, cimetidina, contraconceptivos orales, gliptidaz.

**Alteraciones de las pruebas de laboratorio:** No se han descrito.

**Reacciones adversas:** *Son raras:* la incidencia es del 2% y no provocaron suspensión del tratamiento en los estudios clínicos. *Piel:* ecema, prurito, rash. *Generales:* fatiga, cefaleas, mareos, dolor torácico, reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema y rash. *Gastrointestinales:* dolor abdominal, diarrea, hepatitis, colestiliasis, colesticistis, constipación, flatulencia, náuseas, pancreatitis. *Infecciosas:* infección viral, faringitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior. *Musculosqueléticas:* artralgia, dolor de espalda, mialgia; rara vez rabdomiólisis, calambres. *Miopatía necrotizante inmunomediada* (frecuencia desconocida). *Hematológicas:* trombocitopenia. *Respiratorias:* Tos. *Sensoriales:* progresión de cataratas, oftalmoplejia, vértigo. El efecto adverso más frecuente aunque ocasional es el aumento de transaminasas hepáticas y de la fosfocreatíninasa plasmática de origen muscular.

**Sobredosis:** No se han reportado casos de sobredosis. La sobredosis accidental requerirá tratamiento de soporte general.

Ante la eventualidad de una sobredosisificación 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 / 4656 - 7777

Mantener fuera del alcance de los niños, Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.

Presentación: **ALIPAS DUO 10/10, 10/20:** Envases con 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos. **ALIPAS 10/40:** Envases con 14 y 30 comprimidos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.863.

Fecha de última revisión: 17/7/18

Director Técnico: Gastón L. Landsman. Farmacéutico.

• **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](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)



Laboratorios Bernabé

Laboratorios Bernabé S.A.

Terrada 2346, C1416GAR, CABA., Teléfonos: (011) 4501-3278/79. [www.laboratoriosbernabé.com](http://www.laboratoriosbernabé.com)

Elaboración: Colectora Ruta Panamericana Ramal Pilar Km. 36 N° 3863, Tortuguitas, Partido de Malvinas Argentinas,

Provincia de Buenos Aires y/o Terrada 2346 C1416GAR, CABA y/o Juan A. García 5420, C1407FXR, CABA.

