



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-8608-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 17 de Octubre de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000040-22-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000040-22-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BETA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LIPOREDUC DUO y nombre/s genérico/s EZETIMIBA - ACIDO BEMPEDOICO , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS BETA S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 14/07/2023 15:41:32, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 08/09/2023 14:41:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 20/01/2022 14:57:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 20/01/2022 14:57:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 20/01/2022 14:57:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 20/01/2022 14:57:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF - 20/01/2022 14:57:53 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIOS BETA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 14/07/2023 15:41:32 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 08/09/2023 14:41:46 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de dos (2) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000040-22-2

nm

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.10.17 13:26:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

LIPODERUC DUO ACIDO BEMPEDOICO EZETIMIBE Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 90 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Acido Bempedoico	180,00 mg
Ezetimibe	10,00 mg

Lauril sulfato de sodio, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, fosfato tricalcico pesado, povidona, glicolato sódico de almidón, sílice coloidal, lactosa monohidrato CD, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y colorante azul índigo carmín laca aluminica (36 %) (CI: 73015) c.s

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C y protegido de la humedad.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

LIPOREDUC DUO ACIDO BEMPEDOICO EZETIMIBE Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA

Cada comprimido recubiertos contiene:

Acido Bempedoico	180,00 mg
Ezetimibe	10,00 mg
Lauril sulfato de sodio, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, fosfato tricalcico pesado, povidona, glicolato sódico de almidón, sílice coloidal, lactosa monohidrato CD, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y colorante azul índigo carmín laca aluminica (36 %) (CI: 73015)	c.s

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO.

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Contenido

- 1. Qué es LIPOREDUC DUO y para qué se utiliza**
- 2. Antes de tomar LIPOREDUC DUO**
- 3. Cómo debe tomar LIPOREDUC DUO**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Información adicional**

1. Qué es LIPOREDUC DUO y para qué se utiliza

LIPOREDUC DUO es un medicamento de venta bajo receta que contiene 2 drogas que reducen el colesterol, ácido bempedoico y ezetimibe. LIPOREDUC DUO se utiliza junto con la dieta y otros medicamentos para reducir los lípidos en el tratamiento de adultos con:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe). HFHe es una condición hereditaria que causa niveles elevados del colesterol “malo”, llamado colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL).
- Enfermedad del corazón que requiere reducción adicional de los niveles de colesterol “malo” (C-LDL).

No se sabe si LIPOREDUC DUO puede disminuir los problemas provocados por el colesterol elevado, como ataques cardíacos, ataques cerebrales, muerte, u otros problemas cardíacos.

No se sabe si LIPOREDUC DUO es seguro y efectivo en personas con problemas severos de riñón, incluyendo las personas que están en diálisis.

No se sabe si LIPOREDUC DUO es seguro y efectivo en personas con problemas moderados a severos de hígado.

No se sabe si LIPOREDUC DUO es seguro y efectivo en niños de menos de 18 años de edad.

2. Antes de tomar LIPOREDUC DUO

No tome LIPOREDUC DUO si es alérgico a los comprimidos de ezetimibe. Ezetimibe, uno de los ingredientes activos de LIPOREDUC DUO, puede causar reacciones alérgicas serias tales como anafilaxia, angioedema, sarpullido, y urticaria. Deje de tomar LIPOREDUC DUO, consulte a su médico o concurra al servicio médico de emergencia más cercano inmediatamente si tiene algún signo o síntoma de una reacción alérgica, incluyendo:

- Hinchazón de su cara, labios, boca o lengua
- Silbidos al respirar
- Picazón severa
- Latidos rápidos del corazón o presión sobre el pecho
- Dificultad para respirar
- Sarpullido, enrojecimiento o hinchazón en la piel
- Mareos o desvanecimiento

No tome LIPOREDUC DUO sin consultar antes a su médico en las siguientes circunstancias:

- Tiene o tuvo gota.
- Tiene o tuvo problemas de tendones.
- Está embarazada o piensa que puede estar embarazada. Informe inmediatamente a su médico si queda embarazada mientras toma LIPOREDUC DUO. Usted y su médico decidirán si debe tomar LIPOREDUC DUO durante el embarazo.
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si LIPOREDUC DUO pasa a su leche. Usted y su médico deben decidir si usted tomará LIPOREDUC DUO o amamantará. No debe hacer las dos cosas.
- Tiene problemas severos de riñón.
- Tiene problemas moderados o severos de hígado.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

LIPOREDUC DUO puede afectar la manera en que otros medicamentos funcionan, y otros medicamentos pueden afectar el modo en que LIPOREDUC DUO funciona.

Especialmente comuníquelo a su médico si toma o planea tomar:

- Simvastatina o pravastatina (otros medicamentos para reducir el colesterol). Tomar simvastatina o pravastatina con LIPOREDUC DUO puede aumentar el riesgo de que usted desarrolle dolor o debilidad muscular (miopatía).
- Ciclosporina.
- Fibratos (usados para bajar el colesterol).
- Colestiramina (usado para bajar el colesterol).

Conozca los medicamentos que toma. Conserve una lista de ellos para mostrarle a su médico o farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

3. Cómo tomar LIPOREDUC DUO

- Siga exactamente las instrucciones de administración proporcionadas por su médico. No tome LIPOREDUC DUO en dosis más altas ni por más tiempo que lo indicado por el médico. Chequélo con su médico o farmacéutico si no está seguro.
- Tome 1 comprimido de LIPOREDUC DUO por boca cada día.
- Trague el comprimido de LIPOREDUC DUO entero. **No** parta, disuelva ni triture el comprimido.
- Puede tomar LIPOREDUC DUO con o sin alimentos.
- Si usted toma una medicación que reduce el colesterol uniéndose a los ácidos biliares, tal como colesvelam o colestiramina, tome LIPOREDUC DUO al menos 2 horas antes o 4 horas después de tomar un medicamento que se une a los ácidos biliares. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro si usted toma alguno de esos medicamentos.

Si olvidó tomar LIPOREDUC DUO

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si olvida una dosis, tómela tan pronto pueda, excepto si ya casi es hora de la siguiente; luego vuelva a la pauta de administración habitual. Si olvidara varias dosis, consulte con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con LIPOREDUC DUO

Consulte a su médico si quiere interrumpir el tratamiento con este medicamento. Sus niveles de colesterol pueden aumentar de nuevo si deja de tomarlo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Si ha tomado una dosis mayor a la indicada o en caso de sobredosis o ingestión accidental, contacte a su médico, o consulte al hospital más cercano o a los siguientes Centros de Toxicología, indicando el medicamento y la cantidad tomada:

Hospital General de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional “Prof. A. Posadas”

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría “Sor María Ludovica”

Tel: (0221) 451-5555.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

LIPOREDUC DUO puede causar efectos adversos serios, incluyendo:

- **Aumento de los niveles de ácido úrico en su sangre (hiperuricemia).** Esto puede ocurrir dentro de las 4 semanas de comenzar a tomar LIPOREDUC y continuar durante todo el tratamiento. Su médico puede controlar sus niveles de ácido úrico en sangre mientras esté tomando LIPOREDUC DUO. Los niveles elevados de ácido úrico en la sangre pueden provocar gota. Consulte a su médico si tiene los siguientes síntomas de hiperuricemia y gota:
 - Dolor intenso en el pie, especialmente en la articulación del dedo gordo del pie
 - Calor en las articulaciones
 - Hinchazón

- Articulaciones dolorosas
- Enrojecimiento de las articulaciones

La gota puede ocurrir más en personas que han tenido gota previamente, pero también puede ocurrir en personas que no la han tenido nunca antes.

- **Rotura o daño de los tendones. Pueden ocurrir problemas de tendones en personas que toman ácido bempedoico, uno de los medicamentos en LIPOREDUC DUO.** Los tendones son tiras resistentes de tejido que conectan los músculos a los huesos. Los síntomas de problemas de los tendones pueden incluir dolor, hinchazón, desgarros, e inflamación de los tendones, incluyendo el brazo, hombro, y el talón (Aquiles).
 - **La rotura de un tendón puede ocurrir mientras usted toma LIPOREDUC DUO.** Las roturas de tendones pueden ocurrir dentro de unas semanas o meses luego de comenzar con LIPOREDUC DUO.
 - **El riesgo de tener problemas de tendones mientras toma LIPOREDUC DUO es más alto si usted:**
 - Tiene más de 60 años de edad
 - Está tomando ciertos antibióticos (fluoroquinolonas)
 - Ha tenido problemas de tendones
 - Está tomando corticoides
 - Tiene insuficiencia renal
 - **Deje de tomar LIPOREDUC DUO inmediatamente y solicite enseguida atención médica si presenta alguno de los siguientes síntomas de rotura de un tendón:**
 - Escucha o siente un chasquido o estampido en el área de un tendón
 - Nota un moretón justo luego de una lesión en el área de un tendón
 - No puede mover el área afectada o no puede soportar peso sobre el área afectada
 Deje de tomar LIPOREDUC DUO hasta que la rotura de tendón haya sido descartada por su médico. Evite usar y hacer ejercicio con el área afectada. Las áreas más comunes de dolor e hinchazón son el manguito rotador (hombro), el tendón del bíceps (parte superior del brazo), y el tendón de Aquiles en el talón. Esto puede ocurrir con otros tendones.
 - **Hable con su médico sobre el riesgo de rotura de tendón con el uso continuado de LIPOREDUC DUO.** Usted podría necesitar otro tipo de medicación para tratar sus niveles de colesterol.

Los efectos adversos más comunes de LIPOREDUC DUO incluyen:

- Síntomas de resfrío o gripe
- Calambres musculares
- Dolor de espalda
- Dolor de estómago
- Bronquitis
- Dolor de hombro, piernas o brazos
- Anemia
- Aumento de las enzimas del hígado
- Diarrea
- Fatiga

Comuníquelo a su médico si tiene algún efecto adverso molesto o que no se va.

Estos no son todos los posibles efectos adversos de LIPOREDUC DUO.

Para más información, consulte a su médico o farmacéutico.

5. Información adicional

Fecha de vencimiento

NO ADMINISTRAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO QUE APARECE EN EL ENVASE.

La fecha de vencimiento corresponde al último día del mes que se indica.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C y protegido de la humedad.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIONES

Envases con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Para más información, el Prospecto para Prescripción está disponible en: <http://www.laboratoriosbeta.com.ar>

Ante cualquier duda consultar al 0800 444 2382 (BETA).

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) – CABA

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja

Director Técnico: Daniel H. Ventura – Farmacéutico

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Fecha de la última revisión: .


LABORATORIOS
BETA S.A.
*Tecnología
Farmacéutica
Innovadora*
Firmado digitalmente por
VENTURA Daniel Hugo
Nombre de
reconocimiento (DN):
serialNumber=CUIL
20161452468, c=AR,
cn=VENTURA Daniel Hugo


LABORATORIOS
BETA S.A.
*Tecnología
Farmacéutica
Innovadora*
Firmado digitalmente por
RODEIRO Omar Daniel
Nombre de
reconocimiento (DN):
serialNumber=CUIL
20168944196, c=AR,
cn=RODEIRO Omar Daniel



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

LIPOREDUC DUO ACIDO BEMPEDOICO EZETIMIBE Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA

Cada comprimido recubiertos contiene:

Acido Bempedoico 180,00 mg

Ezetimibe 10,00 mg

Lauril sulfato de sodio, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, fosfato tricalcico pesado, povidona, glicolato sódico de almidón, sílice coloidal, lactosa monohidrato CD, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y colorante azul índigo carmín laca aluminica (36 %) (CI: 73015) c.s

ACCION TERAPEUTICA

Hipolipemiantes en combinación.

INDICACIONES

LIPORECUC DUO está indicado como adyuvante de la dieta y la terapia con dosis máximas toleradas de estatinas para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (ECVAE) que requieren reducción adicional del C-LDL.

Limitaciones de uso

El efecto de LIPOREDUC DUO sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular no ha sido determinado.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción

Ácido bempedoico

El ácido bempedoico es un inhibidor de la adenosín trifosfato-citrato liasa (ACL), que reduce el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) al inhibir la síntesis de colesterol en el hígado. La ACL es una enzima que cataliza un paso previo al de la 3hidroximetil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa en la vía de biosíntesis de colesterol. El ácido bempedoico y su metabolito activo, ESP15228, requieren la activación de la coenzima A (CoA) por la sintetasa 1 de acil-CoA de cadena muy larga (ACSVL1) a ETC-1002-CoA y ESP15228-CoA, respectivamente. ACSVL1 se expresa principalmente en el hígado. La inhibición de ACL por ETC-1002-CoA resulta en una disminución de la síntesis de colesterol en el hígado y reduce el C-LDL en sangre a través del aumento de los receptores de lipoproteínas de baja densidad.

Ezetimibe

Ezetimibe reduce el C-LDL al inhibir la absorción de colesterol en el intestino delgado. Se ha demostrado que el blanco molecular de ezetimibe es el transportador de esteroides, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que está involucrado en la captación intestinal de colesterol y fitoesteroides. Ezetimibe se localiza en el ribete en cepillo del intestino delgado e

inhibe la absorción de colesterol, lo que lleva a una disminución del aporte de colesterol intestinal al hígado. Esto provoca una reducción de los depósitos hepáticos de colesterol e incremento de los receptores de LDL, resultando en remoción de colesterol de la sangre.

Farmacodinamia

La administración de ácido bempedoico y ezetimibe en combinación con dosis máximas toleradas de estatinas, con o sin otros agentes modificadores de lípidos, disminuye el CLDL, el colesterol de lipoproteínas de no alta densidad (C-no-HDL), la apolipoproteína B (apoB), y el colesterol total en pacientes con hiperlipidemia.

Electrofisiología cardíaca

Se realizó un estudio del intervalo QT con ácido bempedoico. En dosis de 240 mg (1,3 veces la dosis recomendada aprobada), el ácido bempedoico no prolonga el intervalo QT en ninguna magnitud clínicamente relevante.

El efecto de ezetimibe y de la combinación de ezetimibe con ácido bempedoico sobre el intervalo QT no ha sido evaluado.

Eficacia clínica

Efectos de la combinación de ácido bempedoico y ezetimibe sobre los parámetros lipídicos en pacientes bajo terapia máxima tolerada con estatinas (Cambio % medio a la semana 12 respecto al basal)^a				
	C-LDL Media CM	C-no-HDL Media CM	apoB Media CM	CT Media CM
Ácido bempedoico + ezetimibe (180 mg/10 mg; n = 86 ^b)	-36	-32	-25	-26
Ácido bempedoico (180 mg; n = 88 ^b)	-17	-14	-12	-12
Ezetimibe (10 mg; n = 86 ^b)	-23	-20	-15	-16
Placebo (n = 41 ^b)	2	2	6	1
Diferencia media de la combinación versus placebo (IC95%)	-38 (-47, -30)	-34 (-44, -23)	-30 (-40, -20)	-27 (-35, -19)

apo B = apolipoproteína B; CM = cuadrados mínimos; IC = intervalo de confianza; CHDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; CT = colesterol total.
 Estatina de base: atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, rosuvastatina.
 a. 3,5% de los sujetos con la combinación de ácido bempedoico y ezetimibe, 6,8% de los sujetos con ácido bempedoico, 7% de los sujetos con ezetimibe y 2,4% de los sujetos con placebo tuvieron datos faltantes de C-LDL al punto final primario a la semana 12. El cambio porcentual respecto al basal fue analizado mediante análisis de covarianza (ANCOVA), con tratamiento y estrato de aleatorización (estatinas de alta intensidad versus otras y ECVAE y/o HFHe versus múltiples factores de riesgo cardiovascular) como factores y parámetro lipídico basal como covariable. Los datos faltantes de C-LDL, C-no-HDL, TC y apo B fueron imputados mediante imputación múltiple usando un modelo de mezcla de patrón (PMM) para considerar la adherencia al tratamiento. b. Número de sujetos aleatorizados al inicio.

La eficacia de la combinación de ácido bempedoico y ezetimibe fue investigada en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, que enroló a 301 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe), enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (ECVAE), o múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiovascular que recibían terapia máxima tolerada con estatinas.

En este estudio de 4 ramas y 12 semanas de duración, los pacientes fueron asignados aleatoriamente 2:2:2:1 para recibir 180 mg de ácido bempedoico más 10 mg de ezetimibe (n = 86), 180 mg de ácido bempedoico (n = 88), 10 mg de ezetimibe (n = 86), o placebo (n = 41) una vez al día agregados a terapia máxima tolerada con estatinas. Los pacientes fueron estratificados por riesgo cardiovascular e intensidad de la terapia basal con estatinas. Los pacientes que tomaban 40 mg por día o más de simvastatina, y los que tomaban terapia hipolipemiente no estatinica (incluyendo fibratos, niacina, secuestrantes de ácidos biliares, ezetimibe, e inhibidores de PCSK9) fueron excluidos del ensayo.

Globalmente, la edad media basal fue de 64 años (rango: 30 a 87 años), 50% de ≥ 65 años, 50% mujeres, 12% hispanicos, 81% blancos, 17% negros, y 1% asiáticos. Un 62% de los pacientes tenían ECVAE y/o diagnóstico de HFHe. El C-LDL medio basal fue de 149,7 mg/dl. Al momento de la asignación aleatoria, 65% de los pacientes estaban recibiendo estatinas; 35% estaban recibiendo terapia de alta intensidad con estatinas.

La medida primaria de eficacia del estudio fue el cambio porcentual del C-LDL a la semana 12 respecto al nivel basal. La diferencia entre la combinación de ácido bempedoico y ezetimibe y placebo en el cambio porcentual del C-LDL a la semana 12 respecto al nivel basal fue de -38% (IC95%: -47%, -30%; $p < 0,001$). Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y los triglicéridos (TG) fueron examinados como puntos finales exploratorios y no se incluyeron en la jerarquía estadística. La diferencia entre la combinación de ácido bempedoico y ezetimibe y placebo en el cambio porcentual del C-HDL a la semana 12 respecto al nivel basal fue de -5%, y -11% para TG. El efecto máximo de reducción del CLDL se observó a la semana 4.

El examen de los subgrupos de edad, sexo, y raza no identificó diferencias en la respuesta a la combinación de ácido bempedoico y ezetimibe entre estos subgrupos.

Ácido bempedoico

En dos ensayos de 52 semanas que incluyeron 3009 pacientes adultos con HFHe o ECVAE que recibían terapia con dosis máximas toleradas de estatinas, la diferencia entre ácido bempedoico y placebo en el cambio porcentual medio de C-LDL entre el nivel basal y la semana 12 fue -17% a -18%. El ácido bempedoico también redujo significativamente el Cno-HDL (-13%), la apo B (-12% a -13%), y el CT (-11%) en comparación con placebo.

Ezetimibe

Ezetimibe agregado a la terapia en curso con estatinas: en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 8 semanas, 769 pacientes con hiperlipidemia primaria, enfermedad coronaria conocida o múltiples factores de riesgo cardiovascular que estaban recibiendo monoterapia con estatinas, pero que no habían alcanzado su objetivo de C-LDL del NCEP ATP II, fueron asignados aleatoriamente para recibir ezetimibe o placebo agregados a la terapia en curso con estatinas.

Ezetimibe, agregado a la terapia en curso con estatinas, redujo significativamente el CT (-17%), C-LDL (-25%), apo B (-19%), C-no-HDL (-23%), y TG (-14%), e incrementó el CHDL (+3%) en comparación con el nivel basal y con la estatina administrada sola. Las reducciones inducidas por ezetimibe fueron en general consistentes entre todas las estatinas.

Ezetimibe iniciado concomitantemente con una estatina: en cuatro ensayos multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo de 12 semanas, en 2382 pacientes hiperlipidémicos, se administró ezetimibe o placebo solos o con varias dosis de atorvastatina, simvastatina, pravastatina o lovastatina. Cuando todos los pacientes que recibieron ezetimibe con una estatina fueron comparados con todos aquellos que recibieron la correspondiente estatina

sola, ezetimibe redujo significativamente el C-LDL (ezetimibe + todas las dosis de atorvastatina [-56%] versus todas las dosis de atorvastatina sola [-44%]; ezetimibe + todas las dosis de simvastatina [-51%] versus todas las dosis de simvastatina sola [-36%]; ezetimibe + todas las dosis de pravastatina [-39%] versus todas las dosis de pravastatina sola [-25%]; ezetimibe + todas las dosis de lovastatina [-40%] versus todas las dosis de lovastatina sola [-25%]). Las reducciones inducidas por ezetimibe fueron en general consistentes entre todas las estatinas.

Farmacocinética

Absorción

Combinación de ácido bempedoico y ezetimibe: la biodisponibilidad de los comprimidos de ácido bempedoico y ezetimibe fue similar a la de los comprimidos con los componentes individuales administrados juntos. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de ácido bempedoico y su metabolito activo (ESP15228) fueron similares entre formulaciones, pero los valores de C_{max} de ezetimibe glucurónido y ezetimibe fueron aproximadamente 22% y 13% más bajas, respectivamente, con el comprimido combinado en relación con los comprimidos individuales administrados juntos. Dada una magnitud global similar de exposición a ezetimibe glucurónido y ezetimibe (de acuerdo al AUC), una C_{max} 22% más baja es improbable que sea clínicamente significativa.

Ácido bempedoico: luego de una sola administración oral del comprimido combinado de ácido bempedoico y ezetimibe (180 mg de ácido bempedoico y 10 mg de ezetimibe), la media (\pm DS) de la C_{max} y el AUC de ácido bempedoico fueron 12,6 (\pm 2,80) $\mu\text{g/ml}$ y 202 (\pm 43,4) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente; la mediana de tiempo hasta la concentración máxima (T_{max}) fue de 3,0 horas. Luego de la administración de múltiples dosis de monoterapia de ácido bempedoico, la C_{max} y el AUC en el estado estacionario con dosis de 180 mg/día fueron $20,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ y $289,0 \pm 96,4$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. La farmacocinética del ácido bempedoico en el estado estacionario fue generalmente lineal dentro del rango de > 60 mg a 220 mg (aproximadamente 33% y 122% de la dosis recomendada de 180 mg diarios). No hubo cambios dependientes del tiempo en la farmacocinética del ácido bempedoico luego de la administración repetida a la dosis recomendada, y el estado estacionario de ácido bempedoico se alcanzó luego de 7 días. La razón media de acumulación fue de aproximadamente 2,3 veces.

La C_{max} y el AUC del metabolito activo (ESP15228) de ácido bempedoico en el estado estacionario fueron $2,8 \pm 0,9$ $\mu\text{g/ml}$ y $51,2 \pm 17,2$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. ESP15228 probablemente hace una contribución menor a la actividad clínica global del ácido bempedoico, sobre la base de la exposición sistémica, la potencia relativa y las propiedades farmacocinéticas.

Ezetimibe: luego de una sola dosis del comprimido combinado a adultos en ayunas, la media \pm DS de la C_{max} de ezetimibe, de $3,56 \pm 1,90$ ng/ml se alcanzó con una mediana de T_{max} de 5 horas. La media de C_{max} de ezetimibe glucurónido, de 107 ± 46 ng/ml se alcanzó con una mediana de T_{max} de 1 hora. Con la monoterapia con ezetimibe, no hubo desvíos sustanciales de la proporcionalidad de la dosis entre 5 mg y 20 mg (0,5 a 2 veces la dosis recomendada). La biodisponibilidad absoluta de ezetimibe no puede ser determinada, ya que el compuesto es virtualmente insoluble en medios acuosos apropiados para inyección.

Efecto de los alimentos

Combinación de ácido bempedoico y ezetimibe: luego de la administración de los comprimidos con la combinación de ácido bempedoico y ezetimibe con un desayuno con alto contenido de grasas y calorías a sujetos sanos, las AUC de ácido bempedoico y ezetimibe fueron comparables a las obtenidas en ayunas. En comparación con la administración en ayunas, la administración con alimentos resultó en reducciones de 30% y 12% de la C_{max} , y retardos de 2 horas y 2,5 horas en la mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (T_{max}) de ácido bempedoico y ezetimibe, respectivamente. Para ezetimibe glucurónido, se observaron reducciones de 12% y 42% del AUC y C_{max} ,

respectivamente, con la administración con alimentos en relación a la administración en ayunas.

Este efecto de los alimentos no se considera que sea clínicamente relevante.

Distribución

Ácido bempedoico: el volumen aparente de distribución (V/F) del ácido bempedoico fue 18 l. La unión a proteínas plasmáticas del ácido bempedoico, su glucurónido y su metabolito activo, ESP15228, fue 99,3%, 98,8% y 99,2%, respectivamente. El ácido bempedoico no se distribuye dentro de los glóbulos rojos.

Ezetimibe: ezetimibe y ezetimibe glucurónido están altamente unidos (> 90%) a las proteínas plasmáticas humanas.

Eliminación

Ácido bempedoico: la depuración (CL/F) en el estado estacionario del ácido bempedoico fue 11,2 ml/min luego de la dosificación diaria; la depuración renal de ácido bempedoico inalterado representó menos del 2% de la depuración total. El promedio \pm SD de la vida media del ácido bempedoico en humanos fue 21 ± 11 horas en el estado estacionario.

Ezetimibe: tanto ezetimibe como ezetimibe glucurónido son eliminados con una vida media plasmática de aproximadamente 22 horas.

Metabolismo

Ácido bempedoico: la principal vía de eliminación del ácido bempedoico es a través del metabolismo del acilglucurónido. El ácido bempedoico también es convertido reversiblemente a un metabolito activo (ESP15228) en base a la actividad de aldo-ceto reductasa de hígado humano observada *in vitro*. La razón media del AUC plasmática metabolito/droga madre de ESP15228 luego de la administración repetida fue 18% y permaneció constante a lo largo del tiempo. Ambos compuestos son convertidos a conjugados glucurónidos inactivos *in vitro* por UGT2B7. El ácido bempedoico, ESP15228 y sus respectivas formas conjugadas fueron detectadas en el plasma, con el ácido bempedoico dando cuenta de la mayoría (46%) del AUC_{0-48h} y siendo su glucurónido el siguiente más prevalente (30%). ESP15228 y su glucurónido representaron 10% y 11% del AUC_{0-48h} plasmática, respectivamente.

Ezetimibe: ezetimibe es principalmente metabolizado en el intestino delgado y el hígado mediante conjugación con glucurónido con subsecuente excreción biliar y renal. Se ha observado mínimo metabolismo oxidativo en todas las especies evaluadas.

En humanos, ezetimibe es rápidamente metabolizado a ezetimibe glucurónido. Ezetimibe y ezetimibe glucurónido son los principales compuestos detectados en el plasma, constituyendo aproximadamente 10% a 20% y 80% a 90% de la droga total en plasma, respectivamente. Los perfiles de concentración-tiempo plasmáticos exhiben múltiples picos, que sugieren reciclado enterohepático.

Excreción

Ácido bempedoico: luego de la administración de una sola dosis de 240 mg de ácido bempedoico (1,3 veces la dosis recomendada aprobada), aproximadamente 70% de la dosis total (ácido bempedoico y sus metabolitos) fue recuperada en orina, principalmente como el conjugado acilglucurónido de ácido bempedoico, y aproximadamente 30% fue recuperado en las heces. Menos de 5% de la dosis administrada fue excretado como ácido bempedoico inalterado en la heces y orina combinadas.

Ezetimibe: luego de la administración oral de ¹⁴C-ezetimibe (20 mg) a sujetos humanos, ezetimibe total (ezetimibe + ezetimibe glucurónido) dio cuenta de aproximadamente 93% de la radiactividad total en plasma. Aproximadamente 78% y 11% de la radiactividad administrada fue recuperada en las heces y la orina, respectivamente, a lo largo de un período de recolección de 10 días. Al cabo de 48 horas, no hubo niveles detectables de radiactividad en el plasma.

Ezetimibe fue el mayor componente en las heces, y dio cuenta de 69% de la dosis administrada, mientras que ezetimibe glucurónido fue el mayor componente en la orina y dio cuenta de 9% de la dosis administrada.

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal

Ácido bempedoico: la farmacocinética del ácido bempedoico fue evaluada en un estudio farmacocinético de dosis única en sujetos con grados variables de función renal. La media de AUC de ácido bempedoico en sujetos con insuficiencia renal leve (n = 8) fue 1,5 veces más elevada en comparación con aquellos con función renal normal (n = 6). En relación a aquellos con función renal normal, las medias de AUC fueron más altas en pacientes con insuficiencia renal moderada (n = 5) o severa (n = 5), 2,3 veces y 2,4 veces, respectivamente.

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional sobre los datos combinados de todos los ensayos clínicos (n = 2261) para evaluar aún más los efectos de la función renal sobre el AUC de ácido bempedoico en el estado estacionario. En comparación con los pacientes con función renal normal, la exposición media a ácido bempedoico fue 1,4 veces (IC 90%: 1,3 – 1,4) y 1,9 veces (IC 90%: 1,7 – 2,0) más alta en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, respectivamente. Estas diferencias no fueron clínicamente significativas. Los estudios clínicos de ácido bempedoico no incluyeron pacientes con insuficiencia renal severa (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ni pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis.

Ezetimibe: luego de una sola dosis de 10 mg de ezetimibe en pacientes con enfermedad renal severa (n = 8; ClCr medio ≤ 30 ml/min/1,73 m²), la media de AUC para ezetimibe total, ezetimibe glucurónido, y ezetimibe aumentaron aproximadamente 1,5 veces, en comparación con los sujetos sanos (n = 9). No es necesario ajuste de dosis del componente de ezetimibe. Sin embargo, hay experiencia limitada con ácido bempedoico en pacientes con insuficiencia renal severa.

Pacientes con insuficiencia hepática

La combinación de ácido bempedoico y ezetimibe no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa debido a los efectos desconocidos del aumento de la exposición a ezetimibe.

Ácido bempedoico: la farmacocinética del ácido bempedoico y su metabolito (ESP15288) fue estudiada en pacientes con función hepática normal o insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) luego de una dosis única (n = 8/grupo). En comparación con los pacientes con función hepática normal, la C_{max} y AUC medias de ácido bempedoico disminuyeron 11% y 22%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve y 14% y 16%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En comparación con los pacientes con función hepática normal, la C_{max} y AUC medias de ESP15288 disminuyeron 13% y 23%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve y 24% y 36%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se espera que esto resulte en menor eficacia.

El ácido bempedoico no fue estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C).

Ezetimibe: luego de una sola dosis de 10 mg de ezetimibe, la media de AUC de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), en comparación con sujetos sanos. Los valores medios de AUC de ezetimibe total y ezetimibe aumentaron aproximadamente 3 a 4 veces y 5 a 6 veces, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C). En un estudio de dosis múltiples (10 mg) de 14 días en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la media de AUC de ezetimibe total y ezetimibe aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y día 14 en comparación con sujetos sanos.

Otras poblaciones específicas Ácido bempedoico:

La farmacocinética del ácido bempedoico no fue afectada por la edad, sexo, raza, ni el peso.

Ezetimibe

Geriatría: en un estudio de dosis múltiple con 10 mg de ezetimibe administrados una vez al día durante 10 días, las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total fueron alrededor de 2

veces más elevadas en sujetos sanos ancianos (≥ 65 años) en comparación con los sujetos más jóvenes.

Sexo: en un estudio de dosis múltiples con 10 mg de ezetimibe administrados una vez al día durante 10 días, las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total fueron ligeramente más altas ($< 20\%$) en mujeres que en varones.

Raza: la farmacocinética de ezetimibe no es afectada por la raza.

Estudios de interacción con drogas

Ácido bempedoico

Sustratos del citocromo P450: los estudios de interacción metabólica *in vitro* sugieren que el ácido bempedoico, así como su metabolito activo y sus formas glucuronadas no son metabolizados por y no interaccionan con las enzimas del citocromo P450.

Interacciones con drogas mediada por transportadores: los estudios *in vitro* de interacción con drogas sugieren que el ácido bempedoico, así como su metabolito activo y forma glucuronada, no son sustratos de los transportadores de drogas comúnmente caracterizados, con la excepción del glucurónido del ácido bempedoico, que es un sustrato de OAT3. El ácido bempedoico inhibe débilmente a OAT3 a múltiplos elevados de las concentraciones clínicamente relevantes, y el ácido bempedoico y su glucurónido inhiben débilmente a OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones clínicamente relevantes. El ácido bempedoico inhibe débilmente a OAT2 *in vitro*, que es el probable mecanismo responsable de elevaciones menores de la creatinina y el ácido úrico séricos.

Probenecid: la administración de 180 mg de ácido bempedoico con probenecid en el estado estacionario dio como resultado un aumento de 1,7 y 1,2 veces del AUC y la C_{max} de ácido bempedoico, respectivamente. El AUC y la C_{max} del metabolito activo del ácido bempedoico (ESP15288) aumentaron 1,9 y 1,5 veces, respectivamente. Estas elevaciones no son clínicamente significativas y no impactan las recomendaciones de dosificación.

Estatinas: las interacciones farmacocinéticas entre ácido bempedoico (a exposiciones sistémicas relevantes para la población indicada con enfermedad cardiovascular aterosclerótica) y 20 mg de simvastatina, 10 mg de atorvastatina, 40 mg de pravastatina, y 10 mg de rosuvastatina fueron evaluadas en ensayos clínicos.

Simvastatina: la administración de 20 mg de simvastatina con 240 mg de ácido bempedoico o 40 mg con 180 mg de ácido bempedoico en sujetos sanos en el estado estacionario dio como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces (91% con 20 mg y 96% con 40 mg) y 1,5 veces (54% con 20 mg y 52% con 40 mg) del AUC y la C_{max} de simvastatina, respectivamente.

Pravastatina: la administración de 40 mg de pravastatina con 240 mg de ácido bempedoico en el estado estacionario a sujetos sanos dio como resultado aumentos de 99% (el doble) y 104% (el doble) del AUC y la C_{max} , respectivamente, de pravastatina ácido.

Atorvastatina y rosuvastatina: se observaron elevaciones de 1,7 veces del AUC de atorvastatina, rosuvastatina y/o sus principales metabolitos, lo que sugiere una interacción débil. Estas elevaciones se encontraron generalmente dentro de las exposiciones de las estatinas individuales y no impactan las recomendaciones de dosificación.

Warfarina: los estudios *in vitro* indican que el ácido bempedoico no es un inhibidor ni inductor de CYP2C9. Dado que la warfarina es eliminada principalmente a través de CYP2C9, no se espera que su farmacocinética sea alterada por el ácido bempedoico. *Otras:* el ácido bempedoico no tuvo efecto sobre la farmacocinética de metformina ni el anticonceptivo oral Ortho-Novum 1/35.

Ezetimibe

Ezetimibe no tuvo efecto significativo sobre una serie de drogas de prueba (cafeína, dextrometorfano, tolbutamida, y midazolam IV) que se sabe son metabolizadas por el citocromo P450 (1A2, 2D6, 2C8/9 y 3A4) en un estudio de "cóctel" de doce hombres adultos sanos. Esto indica que ezetimibe no es un inductor ni inhibidor de estas isoenzimas

del citocromo P450, y que es improbable que ezetimibe afecte el metabolismo de drogas que son metabolizadas por estas enzimas.

Ciclosporina: la administración de ezetimibe con ciclosporina (75 – 150 mg dos veces al día) dio como resultado un aumento de 2,4 a 2,9 veces del AUC y la C_{max} , respectivamente, de ezetimibe total.

Fibratos: la administración de ezetimibe con fenofibrato (200 mg una vez al día durante 14 días) dio como resultado un aumento de 1,48 a 1,64 del AUC y la C_{max} , respectivamente, de ezetimibe total. La administración de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día durante 7 días) dio como resultado un aumento de 1,64 y 1,91 veces del AUC y la C_{max} , respectivamente, de ezetimibe total.

Colestiramina: la administración de ezetimibe con colestiramina (4 g dos veces al día durante 14 días) dio como resultado una disminución del AUC y la C_{max} de ezetimibe total de 55% y 4%, respectivamente.

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes luego de la coadministración de ezetimibe con un antiácido combinado de hidróxido de aluminio y magnesio, cimetidina, glipizida, lovastatina, pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina, simvastatina, digoxina, etinilestradiol/levonorgestrel, y warfarina.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Dosis recomendada

La dosis recomendada de LIPOREDUC DUO, en combinación con la terapia máxima tolerada con estatinas, es un comprimido administrado una vez al día por vía oral. Un comprimido de LIPOREDUC DUO contiene 180 mg de ácido bempedoico y 10 mg de ezetimibe.

Tragar el comprimido entero. LIPOREDUC DUO puede tomarse con o sin alimentos. Luego de iniciar la terapia con LIPOREDUC DUO, analizar los niveles de lípidos dentro de las 8 a 12 semanas.

Coadministración con secuestrantes de ácidos biliares

Administrar LIPOREDUC DUO al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después del secuestrante de ácidos biliares.

CONTRAINDICACIONES

LIPOREDUC DUO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los comprimidos de ezetimibe. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, rash y urticaria con ezetimibe.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Hiperuricemia

El ácido bempedoico, un componente de LIPOREDUC DUO, inhibe el OAT2 tubular renal y puede incrementar los niveles de ácido úrico en sangre. En los ensayos clínicos, 26% de los pacientes tratados con ácido bempedoico con valores basales normales de ácido úrico (versus 9,5% con placebo) experimentaron hiperuricemia una o más veces, y 3,5% de los pacientes experimentaron hiperuricemia clínicamente significativa reportada como una reacción adversa (versus 1,1% con placebo). Los incrementos del nivel de ácido úrico usualmente ocurrieron dentro de las primeras 4 semanas de iniciado el tratamiento y persistieron durante el tratamiento. A las 12 semanas de tratamiento, el incremento medio ajustado por placebo del ácido úrico en comparación con el nivel basal fue 0,8 mg/dl en los pacientes tratados con ácido bempedoico.

El ácido úrico elevado puede llevar al desarrollo de gota. Se reportó gota en 1,5% de los pacientes tratados con ácido bempedoico y 0,4% en pacientes tratados con placebo. El riesgo de eventos de gota fue mayor en los pacientes con antecedentes de gota (11,2% con ácido bempedoico versus 1,7% con placebo), aunque la gota también ocurrió con más

frecuencia que con placebo en los pacientes tratados con ácido bempedoico que no tenían antecedentes de gota (1,0% con ácido bempedoico versus 0,3% con placebo).

Se debe recomendar a los pacientes que contacten a su médico si ocurren síntomas de hiperuricemia. Se deben evaluar los niveles de ácido úrico sérico cuando esté clínicamente indicado. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hiperuricemia, e iniciar tratamiento con drogas hipouricemiantes cuando sea apropiado.

Ruptura tendinosa

El ácido bempedoico, un componente de LIPOREDUC DUO, se asocia con aumento del riesgo de ruptura o lesión tendinosa. En ensayos clínicos, ocurrió ruptura tendinosa en 0,5% de los pacientes tratados con ácido bempedoico versus 0% en los pacientes tratados con placebo, e involucró el manguito rotador (hombro), tendón del bíceps, o el tendón de Aquiles. La ruptura tendinosa ocurrió dentro de semanas o meses de iniciar el ácido bempedoico. La ruptura tendinosa puede ocurrir más frecuentemente en pacientes de más de 60 años, aquellos que toman corticoides o fluoroquinolonas, pacientes con insuficiencia renal, y pacientes con trastornos tendinosos previos.

Se debe interrumpir inmediatamente LIPOREDUC DUO si el paciente experimenta ruptura de un tendón. Considerar discontinuar LIPOREDUC DUO si el paciente experimenta dolor, edema o inflamación articular. Se debe aconsejar a los pacientes permanecer en reposo al primer signo de tendinitis o ruptura tendinosa y contactar a su proveedor de salud si ocurren síntomas de tendinitis o ruptura tendinosa. Considerar una terapia alternativa en pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos o ruptura tendinosa.

Interacciones medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción medicamentosa farmacocinética con la combinación de ácido bempedoico y ezetimibe. Las interacciones medicamentosas que han sido identificadas en estudios con ácido bempedoico o ezetimibe determinan las interacciones que pueden ocurrir con la combinación de ambas drogas.

Simvastatina	
Impacto clínico:	El uso concomitante de LIPOREDUC DUO con simvastatina causa un incremento de la concentración de simvastatina y puede aumentar el riesgo de miopatía relacionada con simvastatina.
Intervención:	Evitar el uso concomitante de LIPOREDUC DUO con más de 20 mg de simvastatina.
Pravastatina	
Impacto clínico:	El uso concomitante de LIPOREDUC DUO con pravastatina causa un incremento de la concentración de pravastatina y puede aumentar el riesgo de miopatía relacionada con pravastatina.
Intervención:	Evitar el uso concomitante de LIPOREDUC DUO con más de 40 mg de pravastatina.
Ciclosporina	
Impacto clínico:	El uso concomitante de LIPOREDUC DUO y ciclosporina incrementa las concentraciones de ezetimibe y ciclosporina.

Intervención:	Monitorear las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciben LIPOREDUC DUO y ciclosporina. En pacientes tratados con ciclosporina, los efectos potenciales del aumento de la exposición a ezetimibe con el uso concomitante deben ser cuidadosamente sopesados contra los beneficios sobre las alteraciones de los niveles de lípidos que provee LIPOREDUC DUO.
Fibratos	
Impacto clínico:	Tanto fenofibrato como ezetimibe pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, llevando a colelitiasis. La coadministración de LIPOREDUC DUO con fibratos distintos de fenofibrato no se recomienda.
Intervención:	Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe LIPOREDUC DUO y fenofibrato, están indicados estudios de la vesícula biliar y se debe considerar terapia hipolipemiante alternativa.
Colestiramina	
Impacto clínico:	El uso concomitante de LIPOREDUC DUO y colestiramina reduce la concentración de ezetimibe. Esto puede resultar en una reducción de la eficacia.
Intervención:	Administrar LIPOREDUC DUO ya sea al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después del secuestrante de ácidos biliares.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Síntesis del riesgo

Discontinuar LIPOREDUC DUO cuando se detecta el embarazo, salvo que los beneficios de la terapia excedan los potenciales riesgos para el feto.

No hay datos disponibles de uso de ácido bempedoico en embarazadas que permitan evaluar el riesgo asociado con la droga de defectos congénitos mayores, aborto espontáneo, o desenlaces adversos para la madre o el feto. Los datos son insuficientes sobre el uso de ezetimibe en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado con la droga de defectos congénitos mayores, aborto espontáneo, o desenlaces adversos para la madre o el feto. En estudios de reproducción animal, el ácido bempedoico no fue teratogénico en ratas ni conejos cuando se administró en dosis que resultaron en una exposición de hasta 11 y 12 veces, respectivamente, la exposición humana a la dosis clínica máxima, sobre la base del AUC. En estudios orales (por sonda) de desarrollo embrionario fetal de ezetimibe realizados en ratas y conejos durante la organogénesis, no hubo evidencia de toxicidad materna ni de efectos teratogénicos o toxicológicos embrionarios a exposiciones de hasta 10 a 150 veces la exposición humana, respectivamente, sobre la base del AUC. LIPOREDUC DUO disminuye la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol; por lo tanto, LIPOREDUC DUO puede provocar daño fetal cuando se administra a embarazadas sobre la base del mecanismo de acción. Además, el tratamiento de la hiperlipidemia no es generalmente necesario durante el embarazo. La aterosclerosis es un proceso crónico, y la interrupción de las drogas

hipolipemiantes durante el embarazo debería tener poco impacto sobre el desenlace de la terapia a largo plazo de la hiperlipidemia primaria en la mayoría de los pacientes.

El riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en la población indicada es desconocido. En la población general de Estados Unidos, el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es 2 – 4% y 15 – 20%, respectivamente. Datos en animales

Ácido bempedoico: el ácido bempedoico no fue teratogénico cuando se administró oralmente en dosis de 60 y 80 mg/kg/día, resultando en 11 y 12 veces la exposición sistémica en humanos con la dosis máxima recomendada de 180 mg, a ratas y conejas preñadas, respectivamente. En un estudio de desarrollo embrionario en ratas, el ácido bempedoico se administró oralmente a ratas preñadas en dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/día durante el período de organogénesis, entre los días 6 y 17 de gestación. Hubo aumento en la incidencia de variaciones esqueléticas fetales no adversas (huesos largos curvados, escápula curvada y osificación incompleta) con dosis ≥ 10 mg/kg/día (menor que la exposición clínica) en ausencia de toxicidad materna. A dosis tóxicas maternas, el ácido bempedoico causó disminución del número de fetos viables, aumento de las pérdidas post-implantación, y aumento de las reabsorciones totales con 60 mg/kg/día (11 veces la exposición sistémica humana con la dosis máxima recomendada) y reducción del peso corporal fetal con dosis ≥ 30 mg/kg/día (4 veces la exposición sistémica humana con la dosis máxima recomendada). No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo cuando se administró ácido bempedoico a conejas preñadas durante el período de organogénesis (días 6 a 18 de la gestación) en dosis de hasta 80 mg/kg/día (12 veces la exposición sistémica humana con la dosis máxima recomendada).

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas preñadas a las que se administró ácido bempedoico en dosis de 5, 10, 20, 30 y 60 mg/kg/día durante toda la preñez y la lactancia (día 6 de la gestación hasta día 20 de la lactancia), hubo efectos adversos al nacimiento en presencia de toxicidad materna, incluyendo: aumento de fetos muertos; reducción del número de nacidos vivos, de la supervivencia y del crecimiento de los recién nacidos; y leve retardo del aprendizaje y la memoria con dosis ≥ 10 mg/kg/día (exposiciones equivalentes a la exposición sistémica humana con la dosis máxima recomendada).

Ezetimibe: en estudios orales (por sonda) de desarrollo embrionario de ezetimibe realizados en ratas (días de gestación 6 – 15) y conejos (días de gestación 7 – 19) durante la organogénesis, no hubo evidencia de toxicidad materna o embrioletalidad con ninguna de las dosis estudiadas (250, 500, 1000 mg/kg/día) a exposiciones equivalentes a 10 a 150 veces la exposición sistémica humana con la dosis máxima recomendada, sobre la base del AUC, en ratas y conejos. En ratas, se observó un aumento de la incidencia de hallazgos fetales esqueléticos comunes (par extra de costillas torácicas, centro de vértebra cervical no osificado, costillas acortadas) con 1000 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la exposición humana con la dosis diaria de 10 mg sobre la base del AUC_{0-24hr} de ezetimibe total). En conejos tratados con ezetimibe, se observó un aumento de la incidencia de costillas extratorácicas con 1000 mg/kg/día (150 veces la exposición humana con la dosis diaria de 10 mg sobre la base del AUC_{0-24hr} de ezetimibe total). El múltiplo de exposición animal a humano para ezetimibe total al nivel de efecto no observado fue 6 veces para ratas y 134 veces para conejos.

La exposición fetal a ezetimibe (conjugado y no conjugado) fue confirmada en estudios subsiguientes de transferencia placentaria conducidos usando una dosis materna de 1000 mg/kg/día. La razón de exposición plasmática fetal materna (ezetimibe total) fue 1,5 en ratas en el día 20 de la gestación y 0,03 en conejos en el día 22 de la gestación.

El efecto de ezetimibe sobre el desarrollo prenatal y posnatal y la función materna fue evaluado en ratas preñadas en dosis de 100, 300 o 1000 mg/kg/día (día 6 de la gestación hasta día 21 de la lactancia). No se observaron toxicidad materna ni desenlaces adversos del desarrollo con ninguna de las dosis ensayadas (17 veces la exposición humana con la dosis diaria de 10 mg sobre la base del AUC_{0-24hr} de ezetimibe total).

Los estudios de dosis múltiples de ezetimibe coadministrado con estatinas en ratas y conejos durante la organogénesis dieron como resultado exposiciones más altas a ezetimibe y estatinas. Los hallazgos reproductivos ocurren a dosis más bajas con la terapia combinada en comparación con la monoterapia.

Combinación fija de ácido bempedoico/ezetimibe: en un estudio combinado de desarrollo embriofetal en ratas, se administraron ácido bempedoico y ezetimibe por vía oral a 4 y 112 veces la exposición sistémica humana con la dosis máxima recomendada (sobre la base del AUC) durante el período de organogénesis (días 6 a 17 de la gestación) a ratas preñadas. El ácido bempedoico en combinación con ezetimibe no alteró el perfil de los efectos sobre el desarrollo embriofetal del ácido bempedoico o ezetimibe.

Lactancia

Síntesis del riesgo: no hay información sobre la presencia de ácido bempedoico en la leche humana ni animal, los efectos de la droga sobre el lactante, ni los efectos de la droga sobre la producción de leche. No hay información sobre la presencia de ezetimibe en la leche humana. Ezetimibe está presente en la leche de ratas. Cuando una droga está presente en la leche animal, es probable que la droga esté presente en la leche humana. No hay información acerca de los efectos de ezetimibe sobre el lactante ni los efectos sobre la producción de leche.

LIPOREDUC DUO disminuye la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, y podría causar daño al lactante. Dada la posibilidad de reacciones adversas serias en el lactante, sobre la base del mecanismo de acción, se debe alertar a las pacientes que no se recomienda amamantar durante el tratamiento con LIPOREDUC DUO.

Datos en animales: ezetimibe estuvo presente en la leche de ratas lactando. La razón plasmática del lactante a la madre de ezetimibe total fue 0,5 el día 12 de la lactancia.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de LIPOREDUC DUO no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 301 pacientes del ensayo clínico de la combinación de ácido bempedoico y ezetimibe, 149 (50%) tenían 65 años o más, mientras que 49 (16%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o efectividad entre estos pacientes y los más jóvenes, y otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. No obstante, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Hay experiencia limitada con ácido bempedoico en pacientes con insuficiencia renal severa (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), y el ácido bempedoico no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal que reciben diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). LIPOREDUC DUO no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child Pugh B o C) debido a los efectos desconocidos de la exposición aumentada a ezetimibe.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad Ácido bempedoico

El ácido bempedoico fue negativo para mutagenicidad en un ensayo de Ames *in vitro* y negativo para clastogenicidad en el ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos *in vitro*. El ácido bempedoico fue negativo tanto en el ensayo de micronúcleo murino *in vivo* como en el ensayo cometa de micronúcleo de médula ósea/hígado de ratas *in vivo*. En un ensayo de 2 años de carcinogenicidad en ratas, se administró ácido bempedoico en dosis orales de 3, 10 y 30 mg/kg/día a ratas Wistar. Se observó un incremento de la incidencia de adenomas hepatocelulares y adenomas hepatocelulares combinados con

carcinomas, adenomas de células foliculares y adenomas de células foliculares combinados con carcinomas en la glándula tiroidea, y adenomas de células de los islotes pancreáticos combinados con carcinomas en ratas macho con la dosis de 30 mg/kg/día (exposición equivalente a la de la dosis máxima recomendada en humanos, sobre la base del AUC). En un estudio de 2 años de carcinogenicidad en ratones, se administraron dosis orales de ácido bempedoico de 25, 75 y 150 mg/kg/día a ratones CD-1. Se observaron incrementos relacionados con ácido bempedoico en la incidencia de adenomas hepatocelulares, carcinomas hepatocelulares y adenomas hepatocelulares combinados con carcinomas en ratones macho con las dosis de 75 y 150 mg/kg/día (exposiciones equivalentes a la de la dosis máxima recomendada en humanos, sobre la base del AUC). Las observaciones de tumores hepáticos y tiroideos son consistentes con agonismo de PPAR alfa en roedores. Se desconoce la relevancia humana de los hallazgos de tumores de células de los islotes pancreáticos.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario precoz en ratas, se administró ácido bempedoico por vía oral a ratas macho y hembra en dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/día. Los machos fueron dosificados durante 28 días antes del apareamiento y las hembras fueron dosificadas desde 14 días antes del apareamiento hasta el día 7 de la gestación. No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina, pero se apreciaron reducciones del recuento espermático con la dosis de 60 mg/kg/día (9 veces la exposición con la de dosis máxima recomendada en humanos, sobre la base del AUC).

Ezetimibe

Se realizó un estudio de carcinogenicidad dietaria de 104 semanas con ezetimibe en ratas, con dosis de hasta 1500 mg/kg/día (machos) y 500 mg/kg/día (hembras) (aproximadamente 20 veces la exposición humana con 10 mg diarios sobre la base del AUC_{0-24hr} de ezetimibe total). También se realizó un estudio de carcinogenicidad dietaria de 104 semanas en ratones con dosis de hasta 500 mg/kg/día (> 150 veces la exposición humana con 10 mg diarios sobre la base del AUC_{0-24hr} de ezetimibe total). No hubo incremento estadísticamente significativo de la incidencia de tumores en las ratas o ratones tratados con la droga.

No se observó evidencia de mutagenicidad *in vitro* en una prueba (Ames) de mutagenicidad microbiana con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* con o sin activación metabólica. No se observó evidencia de clastogenicidad *in vitro* en un ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos de sangre periférica con o sin activación metabólica. Además, no hubo evidencia de genotoxicidad en la prueba del micronúcleo murino *in vivo*. En estudios orales (por sonda) de fertilidad de ezetimibe en ratas, no hubo evidencia de toxicidad reproductiva con dosis de hasta 1000 mg/kg/día en ratas macho o hembra (aproximadamente 7 veces la exposición humana con 10 mg diarios sobre la base del AUC_{0-24hr} de ezetimibe total).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha estudiado el efecto de LIPOREDUC DUO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se prevé que LIPOREDUC DUO afecte la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en la sección PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Hiperuricemia
- Ruptura tendinosa

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de una droga no pueden ser directamente comparadas con las tasas de los ensayos clínicos de otra droga y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Ácido bempedoico

Los datos descriptos más adelante reflejan la exposición a ácido bempedoico en dos ensayos controlados con placebo que incluyeron 2009 pacientes tratados con ácido bempedoico durante 52 semanas (mediana de tratamiento de 52 semanas). La edad media de los pacientes tratados con ácido bempedoico fue 65,4 años, 29% eran mujeres, 3% hispánicos, 95% blancos, 3% negros, 1% asiáticos, y 1% de otras razas. Todos los pacientes recibieron 180 mg de ácido bempedoico por vía oral una vez al día más terapia máxima tolerada con estatinas solas o en combinación con otras terapias hipolipemiantes. Al inicio, 97% de los pacientes tenían enfermedad aterosclerótica clínica y alrededor de 4% tenían diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigota. Los pacientes que recibían 40 mg/día o más de simvastatina fueron excluidos de estos ensayos.

Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en 11% de los pacientes tratados con ácido bempedoico y 8% de los pacientes tratados con placebo. Las razones más comunes para la discontinuación del tratamiento con ácido bempedoico fueron calambres musculares (0,5% versus 0,3% con placebo), diarrea (0,4% versus 0,1% con placebo), y dolor en las extremidades (0,3% versus 0,0% con placebo). Las reacciones adversas reportadas en al menos 2% de los pacientes tratados con ácido bempedoico y más frecuentemente que en el grupo placebo se muestran en la siguiente Tabla.

Reacciones adversas ($\geq 2\%$ y mayores que placebo) en pacientes tratados con ácido bempedoico con enfermedad cardiovascular aterosclerótica e hipercolesterolemia familiar heterocigota		
Reacción adversa	Ácido bempedoico + estatina \pm otras terapias hipolipemiantes (N = 2009) %	Placebo (N = 999) %
Infección respiratoria alta	4,5	4,0
Calambres musculares	3,6	2,3
Hiperuricemia ^a	3,5	1,1
Dolor de espalda	3,3	2,2
Dolor o molestia abdominal ^b	3,1	2,2
Bronquitis	3,0	2,5
Dolor en extremidad	3,0	1,7
Anemia	2,8	1,9
Enzimas hepáticas elevadas ^c	2,1	0,8

Hiperuricemia incluye hiperuricemia y ácido úrico en sangre aumentado.
Dolor o molestia abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal alto, dolor abdominal bajo, y molestia abdominal.
Enzimas hepáticas elevadas incluye AST aumentada, ALT aumentada, enzima hepática aumentada, y prueba de función hepática aumentada.

Ruptura tendinosa: el ácido bempedoico se asoció con un aumento del riesgo de ruptura tendinosa, que ocurrió en 0,5% de los pacientes tratados con ácido bempedoico versus 0% de los pacientes tratados con placebo.

Gota: el ácido bempedoico se asoció con un aumento del riesgo de gota, que ocurrió en 1,5% de los pacientes tratados con ácido bempedoico versus 0,4% de los pacientes tratados con placebo.

Hiperplasia prostática benigna: el ácido bempedoico se asoció con un aumento del riesgo de hiperplasia prostática benigna o prostatomegalia en hombres sin antecedentes reportados de hiperplasia prostática benigna, que ocurrió en 1,3% de los pacientes tratados con ácido bempedoico versus 0,1% de los pacientes tratados con placebo. Se desconoce la significación clínica.

Fibrilación auricular: el ácido bempedoico se asoció con un desbalance en fibrilación auricular, que ocurrió en 1,7% de los pacientes tratados con ácido bempedoico versus 1,1% de los pacientes tratados con placebo.

Pruebas de laboratorio: el ácido bempedoico se asoció con cambios persistentes en múltiples pruebas de laboratorio dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento. Los valores de las pruebas de laboratorio volvieron al nivel basal luego de la interrupción del tratamiento.

Aumento de urea y creatinina: globalmente, hubo un incremento medio de la creatinina sérica de 0,05 mg/dl con ácido bempedoico en comparación con el nivel basal a la semana 12. Aproximadamente 3,8% de los pacientes tratados con ácido bempedoico tuvieron valores de urea en sangre que se duplicaron (versus 1,5% con placebo), y alrededor de 2,2% de los pacientes tuvieron valores de creatinina que se incrementaron 0,5 mg/dl (versus 1,1% con placebo).

Disminución de hemoglobina y leucocitos: aproximadamente 5,1% de los pacientes (versus 2,3% con placebo) tuvieron disminuciones de los niveles de hemoglobina de 2 g/dl o más y por debajo del límite inferior normal en una o más ocasiones. Se reportó anemia en 2,8% de los pacientes tratados con ácido bempedoico y 1,9% de los pacientes tratados con placebo. La disminución de la hemoglobina fue generalmente asintomática y no requirió intervención médica. También se observó disminución del recuento de leucocitos. Aproximadamente 9,0% de los pacientes tratados con ácido bempedoico con recuento leucocitario basal normal tuvieron una disminución a menos del límite inferior normal en una o más ocasiones (versus 6,7% con placebo). La disminución de leucocitos fue generalmente asintomática y no requirió intervención médica. En los ensayos clínicos, hubo un pequeño desbalance de las infecciones de piel o tejidos blandos, incluyendo celulitis (0,8% versus 0,4%), pero no hubo desbalance en otras infecciones.

Aumento del recuento de plaquetas: aproximadamente 10,1% de los pacientes (versus 4,7% con placebo) tuvieron incrementos del recuento de plaquetas de $100 \times 10^9/l$ o más en una o más ocasiones. El aumento del recuento de plaquetas fue asintomático, no dio como resultado un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos, y no requirió intervención médica.

Aumento de las enzimas hepáticas: se observaron incrementos de las transaminasas hepáticas (AST y/o ALT) con ácido bempedoico. En la mayoría de los casos, las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron o mejoraron con la terapia continuada o luego de interrumpir el tratamiento. Los incrementos de más de 3 veces el límite superior normal de AST ocurrieron en 1,4% de los pacientes tratados con ácido bempedoico versus 0,4% de los pacientes con placebo, y los aumentos a más de 5 veces el límite superior normal ocurrieron en 0,4% de los pacientes tratados con ácido bempedoico versus 0,2% de los pacientes tratados con placebo. Los aumentos de ALT ocurrieron con incidencia similar en los pacientes tratados con ácido bempedoico y placebo. Las elevaciones de transaminasas fueron generalmente asintomáticas y no se asociaron con elevaciones ≥ 2 veces el límite superior normal de la bilirrubina ni con colestasis.

Aumento de creatina quinasa: aproximadamente 1,0% de los pacientes (versus 0,6% con placebo) tuvieron elevaciones de CK de 5 o más veces el valor normal en una o más ocasiones, y 0,4% de los pacientes (versus 0,2% con placebo) tuvieron elevaciones de los niveles de CK a 10 o más veces.

Ezetimibe

En 10 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, 2396 pacientes con hiperlipidemia primaria (rango de edad 9 – 86 años, 50% mujeres, 90% caucásicos, 5% negros, 3% hispanos, 2% asiáticos) y C-LDL elevado fueron tratados con 10 mg/día de ezetimibe durante una mediana de 12 semanas (rango 0 a 39 semanas).

Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en 3,3% de los pacientes tratados con ezetimibe y 2,9% de los pacientes tratados con placebo. Las razones más comunes para la discontinuación del tratamiento con ezetimibe fueron artralgia (0,3%), mareos (0,2%), y aumento de gama-glutariltransferasa (0,2%). Las reacciones adversas reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con ezetimibe y con una incidencia mayor que con placebo en los estudios controlados con placebo de ezetimibe, sin considerar la evaluación de causalidad, se muestran en la siguiente Tabla.

Reacciones adversas clínicas que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con ezetimibe y con una incidencia mayor que placebo, sin considerar la causalidad		
	Ezetimibe 10 mg (%) n = 2369	Placebo (%) n = 1159
Reacción adversa		
Infección respiratoria alta	4,3	2,5
Diarrea	4,1	3,7
Artralgia	3,0	2,2
Sinusitis	2,8	2,2
Dolor en extremidad	2,7	2,5
Fatiga	2,4	1,5
Influenza	2,0	1,5

La frecuencia de reacciones adversas menos comunes fue comparable entre ezetimibe y placebo.

Combinación de ácido bempedoico y ezetimibe

En un ensayo de 4 ramas, de 12 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, factorial, 85 pacientes recibieron la combinación de 180 mg de ácido bempedoico y 10 mg de ezetimibe una vez al día. La edad promedio de los pacientes tratados con la combinación de ácido bempedoico y ezetimibe fue de 62 años, 51% eran mujeres, 12% hispanos, 78% blancos, 19% negros, y 2% asiáticos. Al inicio, 61% de los pacientes tenían enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica y/o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigota. Todos los pacientes recibieron la combinación de ácido bempedoico y ezetimibe más terapia máxima tolerada con estatinas. Los pacientes que tomaban 40 mg/día o más de simvastatina y los pacientes que recibían terapia hipolipemiente no estatinica (incluyendo fibratos, niacina, secuestrantes de ácidos biliares, ezetimibe, e inhibidores de PCSK9) fueron excluidos del ensayo.

Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en 8% de los pacientes que recibieron la combinación de ácido bempedoico y ezetimibe, 5% de los pacientes que recibieron placebo, 10% de los pacientes que recibieron ácido bempedoico, y 12% de los pacientes que recibieron ezetimibe. La razón más común de la interrupción del tratamiento con la combinación de ácido bempedoico y ezetimibe fue molestia oral (2% con la combinación versus 0% con placebo). Las reacciones adversas reportadas más comúnmente (incidencia $\geq 3\%$ y mayor que placebo) observadas con la combinación de ácido bempedoico y ezetimibe, pero que no se observaron en los ensayos clínicos de ácido bempedoico o ezetimibe, fueron infección del tracto urinario (5,9% con la combinación

versus 2,4% con placebo), nasofaringitis (4,7% con la combinación versus 0% con placebo), y constipación (4,7% con la combinación versus 0% con placebo).

Experiencia luego de la comercialización

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

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas en la experiencia luego de la comercialización de ezetimibe:

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, rash, y urticaria; eritema multiforme; mialgia; creatina fosfoquinasa elevada; miopatía/rabdomiólisis; elevaciones de transaminasas hepáticas; hepatitis; dolor abdominal; trombocitopenia; pancreatitis; náuseas; mareos; parestesia; depresión; cefalea; coleditiasis; colecistitis.

SOBREDOSIFICACION

No hay experiencia clínica con sobredosis de LIPOREDUC DUO.

Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

En caso de sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez” Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional “Prof. A. Posadas” Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría “Sor María Ludovica” Tel: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C y protegido de la humedad.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0-800-333-1234

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Fecha de la última revisión:



Firmado digitalmente por
VENTURA Daniel Hugo
Nombre de
reconocimiento (DN):
serialNumber=CUIL
20161452468, c=AR,
cn=VENTURA Daniel Hugo



LIMERES Manuel
Rodolfo
guitierrez por
CUIL 20047031932
Omar Daniel
reconocimiento (DN):
serialNumber=CUIL
20168944196, c=AR,
cn=RODEIRO Omar Daniel

PROYECTO DE ROTULO (envase primario)

**LIPOREDUC DUO
ACIDO BEMPEDOICO 180 mg
EZETIMIBE 10 mg**

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

LABORATORIOS BETA S.A.



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

LIPOREDUC DUO ACIDO BEMPEDOICO EZETIMIBE Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Acido Bempedoico	180,00 mg
Ezetimibe	10,00 mg

Lauril sulfato de sodio, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, fosfato tricalcico pesado, povidona, glicolato sódico de almidón, sílice coloidal, lactosa monohidrato CD, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y colorante azul índigo carmín laca aluminica (36 %) (CI: 73015) c.s

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C y protegido de la humedad.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

LIPOREDUC DUO ACIDO BEMPEDOICO EZETIMIBE Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Acido Bempedoico	180,00 mg
Ezetimibe	10,00 mg

Lauril sulfato de sodio, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, fosfato tricalcico pesado, povidona, glicolato sódico de almidón, sílice coloidal, lactosa monohidrato CD, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y colorante azul índigo carmín laca aluminica (36 %) (CI: 73015) c.s

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C y protegido de la humedad.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)

LIPOREDUC DUO ACIDO BEMPEDOICO EZETIMIBE Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 60 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Acido Bempedoico	180,00 mg
Ezetimibe	10,00 mg

Lauril sulfato de sodio, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, fosfato tricalcico pesado, povidona, glicolato sódico de almidón, sílice coloidal, lactosa monohidrato CD, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y colorante azul índigo carmín laca aluminica (36 %) (CI: 73015)

c.s

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C y protegido de la humedad.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



RODEIRO Omar Daniel
CUIL 20168944196



VENTURA Daniel Hugo
CUIL 20161452468



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

19 de octubre de 2023

DISPOSICIÓN N° 8608

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59970

TROQUELES EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000040-22-2

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

EZETIMIBA 10 mg - ACIDO BEMPEDOICO 180 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

675155



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1011AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 19 DE OCTUBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 8608

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59970

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS BETA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6034

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LIPOREDUC DUO

Nombre Genérico (IFA/s): EZETIMIBA - ACIDO BEMPEDOICO

Concentración: 10 mg - 180 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

EZETIMIBA 10 mg - ACIDO BEMPEDOICO 180 mg

Excipiente (s)

FOSFATO TRICALCICO PESADO 44 mg NÚCLEO 1
 POVIDONA 13,2 mg NÚCLEO 1
 GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 17,6 mg NÚCLEO 1
 SILICE COLOIDAL 2,2 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 6,6 mg NÚCLEO 1
 LACTOSA MONOHIDRATO CD 66 mg NÚCLEO 1
 LAURIL SULFATO DE SODIO 6,6 mg NÚCLEO 1
 LACTOSA MONOHIDRATO 71,8 mg NÚCLEO 1
 CROSCARMELOSA SODICA 21,8 mg NÚCLEO 1
 DIOXIDO DE TITANIO 4,13 mg CUBIERTA 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 7,89 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 1,06 mg CUBIERTA 1
 POLISORBATO 80 0,13 mg CUBIERTA 1
 COLORANTE AZUL INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA (36%) (CI: 73015) 0,236 mg
 CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER.

15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN POR 15: 1 BLISTER CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 30: 2 BLISTERS CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS O 3 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 60: 4 BLISTERS CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS O 6 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

PRESENTACIÓN POR 90: 6 BLISTERS CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS O 9 BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 15, 30, 60, 90

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C Y PROTEGIDO DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C10BA10

Acción terapéutica: Hipolipemiantes en combinación.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: LIPORECUC DUO está indicado como adyuvante de la dieta y la terapia con dosis máximas toleradas de estatinas para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (ECVAE) que requieren reducción adicional del C-LDL.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A	4243/02 2642/05	ruta 5 N° 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A	4243/02 2642/05	ruta 5 N° 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A	4243/02 2642/05	AVENIDA SAN JUAN 2266	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BETA S.A	4243/02 2642/05	ruta 5 N° 3753	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000040-22-2



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA