



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

**Disposición**

**Número:** DI-2023-7400-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 8 de Septiembre de 2023

**Referencia:** 1-0047-2000-000416-22-9

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000416-22-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma MONTE VERDE 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 MONTE VERDE 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 BEMPEZET 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 MONTE VERDE 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\_VERSION01.PDF - 27/06/2022 16:33:22, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 27/06/2022 16:33:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 27/06/2022 16:33:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 27/06/2022 16:33:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF - 27/06/2022 16:33:22 .

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 dela 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 MONTE VERDE S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 16/06/2023 15:34:48 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 cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase 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° 1-0047-2000-000416-22-9

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.09.08 16:08:06 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

### **BEMPEZET® 180/10** **ÁCIDO BEMPEDOICO 180 mg + EZETIMIBA 10 mg** **Comprimidos Recubiertos – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**CONTENIDO:** Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

#### **FÓRMULA:**

*Cada comprimido recubierto contiene:*

Ácido bempedoico	180,0000 mg
Ezetimiba	10,0000 mg
Celulosa microcristalina	
Lactosa	
Hidroxipropilcelulosa	
Almidón glicolato sódico	
Dióxido de silicio coloidal	
Povidona	
Lauril sulfato de sodio	
Estearato de magnesio	
Opadry II blanco	
Laca aluminica azul brillante (CI: 42090)	
Óxido de hierro negro (CI: 77499)	

#### **POSOLOGÍA:**

Ver prospecto interno.

#### **CONSERVACIÓN:**

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 30° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

#### **FECHA DE VENCIMIENTO:**

#### **NÚMERO DE LOTE:**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL  
MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO:** MONTE VERDE S.A.

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.



BUSTOS Monica Maria  
CUIL 27131813843



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## INFORMACIÓN PARA PACIENTE

### **BEMPEZET® 180/10** **ÁCIDO BEMPEDOICO 180 mg + EZETIMIBA 10 mg** **Comprimidos Recubiertos – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **Contenido del prospecto:**

- 1- ¿Qué es BEMPEZET® 180/10 y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar BEMPEZET® 180/10.
- 3- ¿Cómo tomar BEMPEZET® 180/10?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

#### **1- ¿QUÉ ES BEMPEZET® 180/10 Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

BEMPEZET® 180/10 contiene 2 medicamentos para reducir el colesterol, ácido bempedoico y ezetimiba. BEMPEZET® 180/10 se usa junto con la dieta y otros medicamentos para reducir los lípidos en el tratamiento de adultos con:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe). HeFH es una condición hereditaria que causa altos niveles de colesterol "malo" llamado lipoproteína de baja densidad (LDL).
- Enfermedad cardíaca conocida que necesitan una reducción adicional de los niveles de colesterol "malo" (LDL-C).

No se sabe si BEMPEZET® 180/10 puede disminuir los problemas causados por el colesterol alto, como ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares,

muerte u otros problemas cardíacos.

## **2- ANTES DE TOMAR BEMPEZET® 180/10:**

### **No tome BEMPEZET® 180/10:**

- No tome BEMPEZET® 180/10 si es alérgico a ezetimiba, ácido bempedoico o cualquiera de los componentes del producto.

Consulte el final de este prospecto para obtener una lista completa de los ingredientes de BEMPEZET® 180/10.

### **Tenga especial cuidado:**

Ezetimiba, uno de los ingredientes activos de BEMPEZET® 180/10, puede causar reacciones alérgicas graves como anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria. Deje de tomar BEMPEZET® 180/10, llame a su médico o acuda de inmediato a al hospital más cercano si tiene signos o síntomas de una reacción alérgica, incluyendo:

- Hinchazón de la cara, los labios, la boca o la lengua
- Dificultad para respirar
- Sibilancias
- Erupciones cutáneas, enrojecimiento o hinchazón
- Picazón severa
- Mareos o desmayos
- Latidos cardíacos rápidos o palpitaciones en el pecho

Antes de comenzar a tomar BEMPEZET® 180/10, infórmele a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- Tiene o ha tenido gota.
- Tiene o ha tenido problemas en los tendones.
- Está embarazada o cree que puede estarlo.
- Está amamantando o planea amamantar.
- Tiene problemas renales graves.
- Tiene problemas hepáticos moderados o graves.

### **Tenga en cuenta que:**

No se sabe si BEMPEZET® 180/10 es seguro y efectivo en personas con problemas renales graves, incluyendo personas con enfermedad renal en etapa terminal que se encuentran en diálisis.

No se sabe si BEMPEZET® 180/10 es seguro y eficaz en personas con problemas hepáticos de moderados a graves.

No se sabe si BEMPEZET® 180/10 es seguro y eficaz en niños menores de 18 años.

BEMPEZET® 180/10 puede afectar el funcionamiento de otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar el funcionamiento de BEMPEZET® 180/10. Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluyendo los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

Especialmente informe a su médico si toma o planea tomar:

- Simvastatina o pravastatina (otros medicamentos para reducir el colesterol). Tomar simvastatina o pravastatina con BEMPEZET® 180/10 puede aumentar su riesgo de desarrollar dolor muscular o debilidad (miopatía).
- Ciclosporina (utilizada a menudo en pacientes con trasplante de órganos)
- Fibratos (utilizados para reducir el colesterol)
- Colestiramina (utilizada para reducir el colesterol)

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrársela a su médico y farmacéutico cuando obtenga un medicamento nuevo.

Informe a su médico de inmediato si queda embarazada mientras toma BEMPEZET® 180/10. Usted y su médico decidirán si debe tomar BEMPEZET® 180/10 durante el embarazo.

No se sabe si BEMPEZET® 180/10 pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomará BEMPEZET® 180/10 o amamantará. Usted no debe hacer ambas cosas.

### **3- ¿CÓMO TOMAR BEMPEZET® 180/10?**



Tome BEMPEZET® 180/10 exactamente como se lo indique su médico. Consulte con su médico o farmacéutico si no está seguro.

Tome 1 comprimido recubierto de BEMPEZET® 180/10 por vía oral todos los días.

Trague el comprimido recubierto de BEMPEZET® 180/10 entero. No corte, mastique ni triture el comprimido.

Puede tomar BEMPEZET® 180/10 con o sin alimentos.

Si toma un medicamento que reduce el colesterol al unir los ácidos biliares, como colesevelam o colestiramina, tome BEMPEZET® 180/10 al menos 2 horas antes o 4 horas después de tomar los medicamentos que unen los ácidos biliares. Pregúntele a su médico si no está seguro si toma estos medicamentos.

**Si olvidó tomar BEMPEZET® 180/10:**

Tome BEMPEZET® 180/10 tan pronto como se acuerde.

No tome una dosis doble de BEMPEZET® 180/10 para compensar su dosis olvidada.

**Si tomó más BEMPEZET® 180/10 del que debe:**

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

## **OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.**

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

### **4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:**

BEMPEZET® 180/10 puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:

#### **Aumento de los niveles de ácido úrico en la sangre (hiperuricemia).**

Esto puede suceder dentro de las 4 semanas posteriores al inicio de BEMPEZET® 180/10 y continuar durante todo el tratamiento. Su médico puede controlar sus niveles de ácido úrico en sangre mientras toma BEMPEZET® 180/10. Los niveles altos de ácido úrico en la sangre pueden provocar gota.

Llame a su médico si tiene los siguientes síntomas de hiperuricemia y gota:

- Dolor severo en el pie, especialmente en la articulación del dedo del pie o articulaciones sensibles
- Articulaciones calientes o enrojecimiento de las articulaciones
- Hinchazón

La gota puede ocurrir más en personas que han tenido gota antes, pero también puede ocurrir en personas que nunca la han tenido antes.

#### **Ruptura o lesión del tendón:**

Los problemas de los tendones pueden ocurrir en personas que toman ácido bempedoico, uno de los medicamentos de BEMPEZET® 180/10. Los tendones son cordones resistentes de tejido que conectan los músculos a los huesos. Los síntomas de los problemas de los tendones pueden incluir dolor, hinchazón, desgarros e inflamación de los tendones, incluidos el brazo, el hombro y la parte posterior del tobillo (Aquiles).

La ruptura del tendón puede ocurrir mientras toma BEMPEZET® 180/10. La ruptura de tendones puede ocurrir dentro de las semanas o meses posteriores al inicio de BEMPEZET® 180/10.

El riesgo de tener problemas en los tendones mientras toma BEMPEZET® 180/10 es mayor si:

- Es mayor de 60 años
- Está tomando esteroides (corticosteroides)
- Está tomando antibióticos (fluoroquinolonas)
- Tiene insuficiencia renal
- Ha tenido problemas en los tendones

Deje de tomar BEMPEZET® 180/10 de inmediato y obtenga ayuda médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas de ruptura de un tendón:

- Escucha o siente un chasquido o estallido en el área de un tendón
- Aparecen hematomas justo después de una lesión en el área de un tendón
- Es incapaz de mover el área afectada o poner peso sobre el área afectada

Deje de tomar BEMPEZET® 180/10 hasta que su médico haya descartado una ruptura del tendón.

Las áreas más comunes de dolor e inflamación son el manguito rotador (hombro), el tendón del bíceps (parte superior del brazo) y el tendón de Aquiles en la parte posterior del tobillo. Esto puede suceder con otros tendones.

Hable con su médico sobre el riesgo de ruptura del tendón con el uso continuado de BEMPEZET® 180/10. Es posible que necesite un medicamento hipolipemiante diferente para tratar sus niveles de colesterol.

**Los efectos adversos más frecuentes de BEMPEZET® 180/10 incluyen:**

- Síntomas de resfrío común, gripe o síntomas similares a la gripe
- Espasmos musculares
- Dolor de espalda
- Dolor de estómago
- Bronquitis
- Dolor en el hombro, las piernas o los brazos
- Anemia
- Aumento de las enzimas hepáticas
- Diarrea

- Fatiga

**Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico**

**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**

**O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: [fvigilancia@raffo.com.ar](mailto:fvigilancia@raffo.com.ar), o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367)**

## **5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE**

Conservar a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

## **6- INFORMACIÓN ADICIONAL:**

### ***Presentaciones:***

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

### ***Fórmula:***

#### ***Cada comprimido recubierto contiene:***

Ácido bempedoico	180,000 mg
Ezetimiba	10,000 mg
Celulosa microcristalina	
Lactosa	
Hidroxipropilcelulosa	
Almidón glicolato sódico	
Dióxido de silicio coloidal	
Povidona	
Lauril sulfato de sodio	

Estearato de magnesio  
Opadry II blanco  
Laca alumínica azul brillante (CI: 42090)  
Óxido de hierro negro (CI: 77499)

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO:** MONTE VERDE S.A.

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

**Fecha de última revisión:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_



BUSTOS Monica Maria  
CUIL 27131813843



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

AC BEMPE + EZE\_PACTE\_SUST\_FDA\_FEB 2020\_DB\_V01\_ARG

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **BEMPEZET® 180/10** **ÁCIDO BEMPEDOICO 180 mg + EZETIMIBA 10 mg** **Comprimidos Recubiertos – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

#### **FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:**

##### *Cada comprimido recubierto contiene:*

Ácido bempedoico	180,0000 mg
Ezetimiba	10,0000 mg
Celulosa microcristalina	77,3750 mg
Lactosa	80,0000 mg
Hidroxipropilcelulosa	26,0000 mg
Almidón glicolato sódico	32,0000 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,25000 mg
Povidona	1,0000 mg
Lauril sulfato de sodio	2,0000 mg
Estearato de magnesio	6,3750 mg
Opadry II blanco	14,9400 mg
Laca aluminica azul brillante (CI: 42090)	0,0400 mg
Óxido de hierro negro (CI: 77499)	0,0200 mg

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Combinación de agentes hipolipemiantes.

Clasificación ATC: C10BA10

#### **INDICACIONES:**

BEMPEZET® 180/10 está indicado como complemento de la dieta y la terapia con dosis máximas toleradas de estatinas, para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida que requieren una reducción adicional de LDL-C.

##### Limitaciones de uso:

No se ha determinado el efecto de ácido bempedoico + ezetimiba sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

### **Mecanismo de acción:**

BEMPEZET® 180/10 contiene ácido bempedoico y ezetimiba. La combinación de ácido bempedoico y ezetimiba reduce el LDL-C elevado a través de la inhibición de la síntesis de colesterol en el hígado y la absorción en el intestino.

#### Ácido bempedoico:

El ácido bempedoico es un inhibidor de la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL) que reduce el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) mediante la inhibición de la síntesis de colesterol en el hígado. ACL es una enzima corriente arriba de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa en la vía de biosíntesis del colesterol. El ácido bempedoico y su metabolito activo, ESP15228, requieren la activación de la coenzima A (CoA) por la acil-CoA sintetasa 1 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 da como resultado una disminución de la síntesis de colesterol en el hígado y reduce el LDL-C en la sangre a través de la regulación positiva de los receptores de lipoproteínas de baja densidad.

#### Ezetimiba:

Ezetimiba reduce el colesterol en sangre al inhibir la absorción de colesterol en el intestino delgado. Se ha demostrado que el objetivo molecular de ezetimiba es el transportador de esteroides, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que participa en la absorción intestinal de colesterol y fitoesteroides. Ezetimiba se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, lo que conduce a una disminución en la llegada de colesterol intestinal al hígado. Esto provoca una reducción de las reservas de colesterol hepático y un aumento de los receptores de LDL, lo que provoca la depuración del colesterol de la sangre.

### **Efectos farmacodinámicos:**

La administración de ácido bempedoico y ezetimiba en combinación con dosis máximas toleradas de estatinas, con o sin otros agentes modificadores de lípidos, disminuye el LDL-C, el colesterol no-HDL (no-HDL-C), la apolipoproteína B (apo B) y el colesterol total (TC) en pacientes con hiperlipidemia.

### Electrofisiología cardíaca:

A una dosis de 240 mg (1,3 veces la dosis recomendada aprobada), el ácido bempedoico no prolonga el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

No se ha evaluado el efecto de ezetimiba o de la combinación de ácido bempedoico y ezetimiba sobre el intervalo QT.

### **Farmacocinética:**

#### Absorción:

La biodisponibilidad de los comprimidos recubiertos de ácido bempedoico + ezetimiba fue similar en relación con la de los comprimidos individuales, coadministrados. Los valores de concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) para el ácido bempedoico y su metabolito activo (ESP15228) fueron similares entre las formulaciones, pero los valores de  $C_{max}$  de glucurónido de ezetimiba y de ezetimiba fueron aproximadamente un 22% y un 13% inferiores, respectivamente, para el comprimido combinado en relación con los comprimidos individuales coadministrados. Dada una extensión general similar de glucurónido de ezetimiba y exposición a ezetimiba (medida por el AUC), es poco probable que una  $C_{max}$  un 22% más baja sea clínicamente significativa.

Después de la administración oral única de 180 mg de ácido bempedoico y 10 mg de ezetimiba en combinación, la  $C_{max}$  y el AUC promedio ( $\pm$  DE) del ácido bempedoico fueron 12,6 ( $\pm$  2,80)  $\mu\text{g/ml}$  y 202 ( $\pm$  43,4)  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ , respectivamente; la mediana del tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{max}$ ) fue de 3,0 horas.

Después de la administración de dosis múltiples de monoterapia con ácido bempedoico, la concentración plasmática máxima en estado estacionario ( $C_{max}$ ) y el AUC a 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 en estado estacionario del ácido bempedoico fue generalmente lineal en un rango de > 60 mg a 220 mg (aproximadamente 33% a 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, el estado estacionario del ácido bempedoico se logró después de 7 días. La relación de acumulación media fue de aproximadamente 2,3 veces.

La  $C_{max}$  y el AUC en estado estacionario del metabolito activo (ESP15228) del ácido bempedoico 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 hizo una contribución menor a la actividad clínica general del ácido bempedoico en función de la exposición



sistémica, la potencia relativa y las propiedades farmacocinéticas.

Después de una dosis única de ácido bempedoico + ezetimiba en combinación a adultos en ayunas, se alcanzó una  $C_{\text{máx}}$  media  $\pm$  DE de ezetimiba de  $3,56 \pm 1,90$  ng/ml con una mediana de  $T_{\text{máx}}$  de 5 horas. Se alcanzaron valores medios de  $C_{\text{máx}}$  de ezetimiba-glucurónido de  $107 \pm 46$  ng/ml con una mediana de  $T_{\text{máx}}$  de 1 hora. Para la monoterapia con ezetimiba, no hubo una desviación sustancial de la proporcionalidad de la dosis entre 5 mg y 20 mg (0,5 a 2 veces la dosis recomendada). No se puede determinar la biodisponibilidad absoluta de ezetimiba, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en medios acuosos adecuados para inyección.

#### Efecto de la comida:

Después de la administración de ácido bempedoico + ezetimiba combinados, con un desayuno rico en grasas y calorías en sujetos sanos, el AUC para el ácido bempedoico y ezetimiba fue comparable al estado en ayunas.

En comparación con el estado en ayunas, la alimentación produjo reducciones del 30% y el 12% en la  $C_{\text{máx}}$  y retrasos de 2 horas y 2,5 horas en el tiempo medio para alcanzar la concentración máxima ( $T_{\text{máx}}$ ) de ácido bempedoico y ezetimiba, respectivamente. Para el glucurónido de ezetimiba, se observó una disminución del 12% y el 42% en el AUC y la  $C_{\text{máx}}$ , respectivamente, en condiciones de alimentación en relación con las condiciones de ayuno.

Este efecto de los alimentos no se considera clínicamente significativo.

#### Distribución:

El volumen aparente de distribución (V/F) del ácido bempedoico fue de 18 litros. La unión a proteínas plasmáticas del ácido bempedoico, su glucurónido y su metabolito activo, ESP15228, fue del 99,3%, 98,8% y 99,2%, respectivamente. El ácido bempedoico no se almacena en las células sanguíneas.

Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido se unen en gran medida (> 90%) a las proteínas plasmáticas humanas.

#### Metabolismo:

La ruta principal de eliminación del ácido bempedoico es a través del metabolismo del acil glucurónido. El ácido bempedoico también se convierte de forma reversible en un metabolito activo (ESP15228) basado en la actividad de la aldo-ceto reductasa observada *in vitro* en el hígado humano. La proporción media de metabolitos AUC en plasma/fármaco original para

ESP15228 después de la administración de dosis repetidas fue del 18% y se mantuvo constante a lo largo del tiempo. Tanto el ácido bempedoico como el ESP15228 se convierten en conjugados de glucurónido inactivos *in vitro* por UGT2B7. El ácido bempedoico, ESP15228 y sus respectivas formas conjugadas se detectaron en plasma y el ácido bempedoico representó la mayoría (46%) del AUC<sub>0-48h</sub> y su glucurónido fue el siguiente en prevalencia (30%). ESP15228 y su glucurónido representaron el 10% y el 11% del AUC<sub>0-48h</sub> del plasma, respectivamente.

Ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y el hígado a través de la conjugación de glucurónido con la posterior excreción biliar y renal. Se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo en todas las especies evaluadas.

En humanos, ezetimiba se metaboliza rápidamente a ezetimiba-glucurónido. Ezetimiba y la ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados de fármacos detectados en el plasma y constituyen aproximadamente del 10% al 20% y del 80% al 90% del fármaco total en el plasma, respectivamente. Los perfiles de tiempo de concentración plasmática exhiben múltiples picos, lo que sugiere un reciclaje enterohepático.

#### Excreción:

Después de la administración oral única de 240 mg de ácido bempedoico (1,3 veces la dosis recomendada aprobada), aproximadamente el 70% de la dosis total (ácido bempedoico y sus metabolitos) se recuperó en la orina, principalmente como conjugado de acilglucurónido de ácido bempedoico, y aproximadamente el 30% se recuperó en las heces. Menos del 5% de la dosis administrada se excretó como ácido bempedoico inalterado en heces y orina combinadas.

Después de la administración oral de <sup>14</sup>C-ezetimiba (20 mg) a humanos, ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba-glucurónido) representó aproximadamente el 93% de la radiactividad total en plasma. Aproximadamente el 78% y el 11% de la radiactividad administrada se recuperaron en las heces y la orina, respectivamente, durante un período de recolección de 10 días. Después de 48 horas, no había niveles detectables de radiactividad en el plasma.

Ezetimiba fue el componente principal en las heces y representó el 69% de la dosis administrada, mientras que ezetimiba-glucurónido fue el componente principal en la orina y representó el 9% de la dosis administrada.

## **Farmacocinética en poblaciones especiales:**

### Pacientes con insuficiencia renal:

La farmacocinética del ácido bempedoico se evaluó en un estudio farmacocinético de dosis única en sujetos con diversos grados de función renal. El AUC medio del ácido bempedoico en sujetos con insuficiencia renal leve fue 1,5 veces superior en comparación con aquellos con función renal normal. En relación con aquellos con función renal normal, las AUC medias del ácido bempedoico fueron más altas en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave en 2,3 veces y 2,4 veces, respectivamente.

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional de los datos agrupados de todos los ensayos clínicos para evaluar más a fondo los efectos de la función renal en el AUC del ácido bempedoico en estado estacionario. En comparación con los pacientes con función renal normal, la exposición media al ácido bempedoico fue mayor en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada en 1,4 veces (IC del 90%: 1,3, 1,4) y 1,9 veces (IC del 90%: 1,7, 2,0), respectivamente. Estas diferencias no fueron clínicamente significativas.

Los estudios clínicos de ácido bempedoico no incluyeron pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en diálisis.

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con enfermedad renal grave (CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el AUC medio de ezetimiba total, ezetimiba-glucurónido y ezetimiba aumentó aproximadamente 1,5 veces, en comparación con sujetos sanos.

No es necesario ajustar la dosis del componente ezetimiba. Sin embargo, existe experiencia limitada con ácido bempedoico en pacientes con insuficiencia renal grave.

### Pacientes con insuficiencia hepática:

El comprimido combinado de ácido bempedoico + ezetimiba no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave debido a los efectos desconocidos del aumento de la exposición a ezetimiba.

La farmacocinética del ácido bempedoico y su metabolito (ESP15228) se estudió en pacientes con función hepática normal o insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) después de una dosis única. En comparación con los pacientes con función hepática normal, la C<sub>máx</sub> y el AUC medias del ácido bempedoico se redujeron en un 11% y un 22%,

respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en un 14 % y 16%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En comparación con los pacientes con función hepática normal, la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC medias de ESP15228 se redujeron en un 13% y un 23%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en un 24% y 36%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se espera que esto resulte en una menor eficacia.

El ácido bempedoico no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el AUC medio de ezetimiba 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 para ezetimiba total y ezetimiba aumentaron aproximadamente de 3 a 4 veces y de 5 a 6 veces, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C). En un estudio de dosis múltiples de 14 días (10 mg diarios) en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el AUC medio para el ezetimiba total y el ezetimiba aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con sujetos sanos.

#### Otras poblaciones específicas:

La farmacocinética del ácido bempedoico no se vio afectada por la edad, el género, la raza o el peso.

*Geriatría:* En un estudio de dosis múltiples con ezetimiba administrado 10 mg una vez al día durante 10 días, las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total fueron aproximadamente 2 veces más altas en sujetos sanos mayores ( $\geq 65$  años) en comparación con sujetos más jóvenes.

*Género:* En un estudio de dosis múltiples con ezetimiba administrado 10 mg una vez al día durante 10 días, las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total fueron ligeramente más altas (< 20%) en mujeres que en hombres.

*Raza:* La farmacocinética de ezetimiba no se ve afectada por la raza.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad:**

El ácido bempedoico fue negativo para mutagenicidad en un ensayo Ames *in vitro* y negativo para clastogenicidad en el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro*. El ácido bempedoico fue negativo tanto en la prueba de micronúcleo de ratón *in vivo* como en el

ensayo Comet de hígado/micronúcleo de médula ósea de rata *in vivo*.

En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración, se administraron dosis orales de ácido bempedoico a ratas Wistar de 3, 10 y 30 mg/kg/día. Se observó un aumento de la incidencia de adenomas hepatocelulares hepáticos y adenomas hepatocelulares combinados con carcinomas, adenomas de células foliculares de la glándula tiroides y adenomas de células foliculares combinados con carcinomas, y adenomas de células de los islotes pancreáticos combinados con carcinomas en ratas macho a la dosis de 30 mg/kg/día, (exposición equivalente a la dosis humana máxima recomendada (MRHD), basada en el AUC).

En un estudio de carcinogenicidad en ratones de 2 años de duración, ratones CD-1 recibieron dosis orales de ácido bempedoico de 25, 75 y 150 mg/kg/día. Se observaron aumentos relacionados con el ácido bempedoico en la incidencia de adenomas hepatocelulares hepáticos, carcinomas hepatocelulares y adenomas hepatocelulares combinados con carcinomas en ratones macho con 75 y 150 mg/kg/día (exposiciones equivalentes a la MRHD). Las observaciones de tumores de hígado y tiroides son consistentes con el 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 temprano 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 recibieron la dosis durante 28 días antes del apareamiento y las hembras recibieron la dosis 14 días antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en las hembras en ausencia de toxicidad materna. No se observaron efectos en los resultados de la fertilidad masculina, pero se observaron disminuciones en el recuento de espermatozoides con 60 mg/kg/día (9 veces la MRHD).

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad dietética de 104 semanas de duración con ezetimiba en ratas a dosis de hasta 1500 mg/kg/día (machos) y 500 mg/kg/día (hembras) (aproximadamente 20 veces la exposición humana a 10 mg diarios según el  $AUC_{0-24h}$  para ezetimiba total). También se realizó un estudio de carcinogenicidad dietética de 104 semanas de duración con ezetimiba en ratones a dosis de hasta 500 mg/kg/día (> 150 veces la exposición humana de 10 mg diarios según el  $AUC_{0-24h}$  para el total de ezetimiba). No hubo aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de tumores en ratas o ratones tratados con el fármaco.

No se observó evidencia de mutagenicidad *in vitro* en una prueba de

mutagenicidad microbiana (Ames) 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 de sangre periférica humana con o sin activación metabólica. Además, no hubo evidencia de genotoxicidad en la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo*.

En estudios de fertilidad oral de ezetimiba realizados en ratas, no hubo evidencia de toxicidad reproductiva en dosis de hasta 1000 mg/kg/día en ratas macho o hembra (aproximadamente 7 veces la exposición humana a 10 mg diarios según el AUC<sub>0-24 horas</sub> para ezetimiba total).

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

### **Posología:**

La dosis recomendada de BEMPEZET® 180/10, en combinación con la terapia con dosis máximas toleradas de estatinas, es de un comprimido recubierto por vía oral una vez al día.

Un comprimido recubierto de BEMPEZET® 180/10 contiene 180 mg de ácido bempedoico y 10 mg de ezetimiba.

### **Forma de administración:**

Trague el comprimido entero. BEMPEZET® 180/10 se puede tomar con o sin alimentos.

Después de iniciar el tratamiento con BEMPEZET® 180/10, se deben analizar los niveles de lípidos dentro de las 8 a 12 semanas.

BEMPEZET® 180/10 se debe administrar al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de un secuestrador de ácidos biliares.

## **CONTRAINDICACIONES:**

BEMPEZET® 180/10 está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ácido bempedoico, a ezetimiba o a cualquiera de los componentes del producto. Se han informado reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria con ezetimiba.

## **ADVERTENCIAS:**



## **Hiperuricemia:**

El ácido bempedoico inhibe al OAT2 tubular renal y puede aumentar los niveles de ácido úrico en sangre. En ensayos clínicos, el 26% de los pacientes tratados con ácido bempedoico con valores basales normales de ácido úrico (frente al 9,5% con placebo) experimentaron hiperuricemia una o más veces, y el 3,5% de los pacientes experimentaron hiperuricemia clínicamente significativa notificada como una reacción adversa (frente al 1,1% con placebo). Los aumentos en los niveles de ácido úrico generalmente ocurrieron dentro de las primeras 4 semanas del inicio del tratamiento y persistieron durante todo el tratamiento. Después de 12 semanas de tratamiento, el aumento medio de ácido úrico ajustado por placebo en comparación con el valor inicial fue de 0,8 mg/dl para los pacientes tratados con ácido bempedoico.

El ácido úrico en sangre elevado puede conducir al desarrollo de gota. En ensayos clínicos, se notificó gota en el 1,5% de los pacientes tratados con ácido bempedoico frente al 0,4% de los pacientes tratados con placebo. El riesgo de episodios de gota fue mayor en pacientes con antecedentes de gota (11,2% de ácido bempedoico frente a 1,7% de placebo), aunque la gota también se produjo con mayor frecuencia que el placebo en pacientes tratados con ácido bempedoico que no tenían antecedentes de gota (1,0% de ácido bempedoico frente a 0,3% de placebo).

Se debe aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico si se presentan síntomas de hiperuricemia. El ácido úrico sérico se debe evaluar cuando esté clínicamente indicado. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hiperuricemia e iniciar el tratamiento con medicamentos reductores de urato según corresponda.

## **Ruptura tendinosa:**

El ácido bempedoico está asociado con un mayor riesgo de ruptura o lesión del tendón. En los ensayos clínicos, la rotura del tendón se produjo en el 0,5% de los pacientes tratados con ácido bempedoico frente al 0% de los pacientes tratados con placebo y afectó al manguito rotador (hombro), el tendón del bíceps o el tendón de Aquiles. La ruptura tendinosa ocurrió dentro de las semanas o meses posteriores al inicio del tratamiento con ácido bempedoico.

La ruptura tendinosa puede ocurrir con más frecuencia en pacientes mayores de 60 años, en aquellos que toman medicamentos con corticosteroides o fluoroquinolonas, en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con

trastornos tendinosos previos.

Se debe discontinuar el tratamiento inmediatamente si el paciente experimenta la ruptura de un tendón. Se debe considerar suspender el tratamiento si el paciente experimenta dolor, hinchazón o inflamación en las articulaciones.

Se debe aconsejar a los pacientes que descansen ante el primer signo de tendinitis o ruptura del tendón y que se comuniquen con su médico si se presentan síntomas de tendinitis o ruptura del tendón. Se debe considerar una terapia alternativa en pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos o ruptura tendinosa.

## **PRECAUCIONES:**

### **Interacciones:**

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacocinética de medicamentos con la combinación de ácido bempedoico + ezetimiba.

Las interacciones medicamentosas que se han identificado en estudios con ácido bempedoico o ezetimiba en monoterapia determinan las interacciones que pueden ocurrir con la combinación de ácido bempedoico + ezetimiba.

### Simvastatina:

El uso concomitante de ácido bempedoico + ezetimiba con simvastatina provoca un aumento en la concentración de simvastatina y puede aumentar el riesgo de miopatía relacionada con simvastatina. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de ácido bempedoico + ezetimiba con simvastatina en dosis superiores a 20 mg.

### Pravastatina:

El uso concomitante de ácido bempedoico + ezetimiba con pravastatina provoca un aumento en la concentración de pravastatina y puede aumentar el riesgo de miopatía relacionada con pravastatina. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de ácido bempedoico + ezetimiba con pravastatina superior a 40 mg.

### Ciclosporina:

El uso concomitante de ácido bempedoico + ezetimiba y ciclosporina aumenta las concentraciones de ezetimiba y ciclosporina. Por lo tanto, se deben monitorear las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciben ácido bempedoico + ezetimiba y ciclosporina. En pacientes tratados



con ciclosporina, los efectos potenciales del aumento de la exposición a ezetimiba por el uso concomitante deben sopesarse cuidadosamente frente a los beneficios de las alteraciones en los niveles de lípidos proporcionados por ácido bempedoico + ezetimiba.

#### Fibratos:

Tanto fenofibrato como ezetimiba pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, y provocar colelitiasis. No se recomienda la administración conjunta de ácido bempedoico + ezetimiba con fibratos distintos a fenofibrato. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe ácido bempedoico + ezetimiba y fenofibrato, se deben indicar estudios de la vesícula biliar y se debe considerar una terapia hipolipemiente alternativa.

#### Colestiramina:

El uso concomitante de ácido bempedoico + ezetimiba y colestiramina disminuye la concentración de ezetimiba. Esto puede resultar en una reducción de la eficacia. Se debe administrar ácido bempedoico + ezetimiba ya sea al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de los secuestradores de ácidos biliares.

#### Interacciones farmacológicas mediadas por transportadores:

Los estudios de interacción farmacológica *in vitro* sugieren que el ácido bempedoico, así como su metabolito activo y su forma de glucurónido, no son sustratos de los transportadores de fármacos comúnmente caracterizados, con la excepción del glucurónido de ácido bempedoico, que es un sustrato de OAT3. El ácido bempedoico inhibe débilmente OAT3 en múltiples altos de concentraciones clínicamente relevantes, y el ácido bempedoico y su glucurónido inhiben débilmente OATP1B1 y OATP1B3 en concentraciones clínicamente relevantes. El ácido bempedoico inhibe débilmente OAT2 *in vitro*, que es probablemente el mecanismo responsable de las elevaciones menores de la creatinina sérica y el ácido úrico.

#### **Embarazo:**

Se debe suspender el uso de ácido bempedoico + ezetimiba cuando se diagnostique un embarazo, a menos que los beneficios de la terapia superen los riesgos potenciales para el feto.

No hay datos disponibles sobre el uso de ácido bempedoico en mujeres embarazadas, para evaluar el riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos.

No hay datos suficientes sobre el uso de ezetimiba en mujeres embarazadas, para evaluar el riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos.

En estudios de reproducción animal, el ácido bempedoico no fue teratogénico en ratas y conejos cuando se administró en dosis que resultaron en exposiciones de hasta 11 y 12 veces, respectivamente, las exposiciones humanas a la dosis clínica máxima, según el AUC.

En estudios de desarrollo embriofetal orales de ezetimiba realizados en ratas y conejos durante la organogénesis, no hubo evidencia de toxicidad materna o efectos teratogénicos o toxicológicos embriofetales en exposiciones de hasta 10 y 150 veces la exposición humana, respectivamente, según el AUC.

La combinación de ácido bempedoico + ezetimiba disminuye la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol; por lo tanto, la combinación de ácido bempedoico + ezetimiba puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas según el mecanismo de acción. Además, el tratamiento de la hiperlipidemia generalmente no es necesario durante el embarazo. La aterosclerosis es un proceso crónico y la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debería tener poco impacto en el resultado del tratamiento a largo plazo de la hiperlipidemia primaria en la mayoría de las pacientes.

### **Lactancia:**

No hay información sobre la presencia de ácido bempedoico en la leche humana o animal, los efectos del fármaco en el lactante o los efectos del fármaco en la producción de leche.

No hay información sobre la presencia de ezetimiba en la leche humana. Ezetimiba está presente en la leche de rata. Cuando una droga está presente en la leche animal, es probable que la droga esté presente en la leche humana. No hay información sobre los efectos de ezetimiba en el lactante o los efectos sobre la producción de leche.

La combinación de ácido bempedoico + ezetimiba disminuye la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol y puede causar daño al lactante. Debido al potencial de reacciones adversas graves en un bebé amamantado, según el mecanismo de acción, se debe informar a las pacientes que no se recomienda amamantar durante el tratamiento con ácido bempedoico + ezetimiba.

### **Uso pediátrico:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ácido bempedoico + ezetimiba en pacientes pediátricos.

### **Uso geriátrico:**

No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes en los estudios clínicos con ácido bempedoico + ezetimiba, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. Sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

### **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 grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que reciben diálisis.

### **Insuficiencia hepática:**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). La combinación de ácido bempedoico + ezetimiba no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) debido a los efectos desconocidos del aumento de la exposición a ezetimiba.

### **REACCIONES ADVERSAS:**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte de la información para prescripción:

- Hiperuricemia
- Ruptura tendinosa

### **Ácido bempedoico:**

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición al ácido

bempedoico en dos ensayos controlados con placebo que incluyeron a 2009 pacientes tratados con ácido bempedoico durante 52 semanas (duración media del tratamiento de 52 semanas). Todos los pacientes recibieron 180 mg de ácido bempedoico por vía oral una vez al día más una terapia con dosis máximas toleradas de estatinas solas o en combinación con otras terapias hipolipemiantes. Fueron excluidos los pacientes que tomaban simvastatina en dosis  $\geq 40$  mg/día.

Las reacciones adversas notificadas en al menos el 2% de los pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular aterosclerótica e hipercolesterolemia familiar heterocigota tratados con ácido bempedoico y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo se listan a continuación:

- Infección del tracto respiratorio superior.
- Espasmos musculares.
- Hiperuricemia (incluye hiperuricemia y aumento del ácido úrico en sangre).
- Dolor de espalda.
- Dolor o malestar abdominal (incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal).
- Bronquitis.
- Dolor en la extremidad.
- Anemia.
- Enzimas hepáticas elevadas (incluyen aumento de AST, aumento de ALT, aumento de las enzimas hepáticas y aumento de las pruebas de función hepática).

#### Ruptura tendinosa:

El ácido bempedoico se asoció con un mayor riesgo de ruptura del tendón, que ocurrió en el 0,5% de los pacientes tratados con ácido bempedoico frente al 0% de los pacientes tratados con placebo.

#### Gota:

El ácido bempedoico se asoció con un mayor riesgo de gota, que ocurrió en el 1,5% de los pacientes tratados con ácido bempedoico frente al 0,4% de los pacientes tratados con placebo.

#### Hiperplasia prostática benigna:

El ácido bempedoico se asoció con un mayor riesgo de hiperplasia prostática benigna (HPB) o prostatomegalia en hombres sin antecedentes informados de HPB, que ocurrió en el 1,3% de los pacientes tratados con ácido

bempeoico frente al 0,1% de los pacientes tratados con placebo. Se desconoce el significado clínico.

#### Fibrilación auricular:

El ácido bempeoico se asoció con un desequilibrio en la fibrilación auricular, que ocurrió en el 1,7% de los pacientes tratados con ácido bempeoico frente al 1,1% de los pacientes tratados con placebo.

#### Pruebas de laboratorio:

El ácido bempeoico 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 a los valores iniciales después de la interrupción del tratamiento.

*Aumento de la creatinina y el nitrógeno ureico en sangre:* En general, hubo un aumento medio en la creatinina sérica de 0,05 mg/dl en comparación con el valor inicial con ácido bempeoico en la semana 12. Aproximadamente el 3,8% de los pacientes tratados con ácido bempeoico tuvieron valores de nitrógeno ureico en sangre que se duplicaron (frente al 1,5% de placebo), y alrededor del 2,2% de los pacientes tenían valores de creatinina que aumentaron en 0,5 mg/dl (frente al 1,1% de placebo).

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

*Aumento en el recuento de plaquetas:* Aproximadamente el 10,1% de los pacientes tratados con ácido bempeoico (frente al 4,7% con placebo) tuvo aumentos en el 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 resultó en un mayor riesgo de eventos tromboembólicos y no requirió intervención

médica.

*Aumento de las enzimas hepáticas:* Se observaron aumentos 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 continua o después de la interrupción de la terapia. Se produjeron aumentos de más de 3 veces el límite superior normal (LSN) en AST en el 1,4% de los pacientes tratados con ácido bempedoico frente al 0,4% de los pacientes que recibieron placebo, y se produjeron aumentos de más de 5 veces el LSN en el 0,4% de los pacientes tratados con ácido bempedoico frente a 0,2% de los pacientes tratados con placebo. Se produjeron aumentos en la ALT con una incidencia similar entre los pacientes tratados con ácido bempedoico y con placebo. Las elevaciones de las transaminasas fueron generalmente asintomáticas y no se asociaron con elevaciones  $\geq 2$  x LSN en la bilirrubina o con colestasis.

*Aumento de la creatinina quinasa:* aproximadamente el 1,0% de los pacientes (frente al 0,6% con placebo) tuvo elevaciones de los niveles de CK de 5 o más veces el valor normal en una o más ocasiones, y el 0,4% de los pacientes (frente al 0,2% con placebo) tuvo elevaciones de la CK niveles de 10 o más veces.

### **Ezetimiba:**

En 10 ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo, 2396 pacientes con hiperlipidemia primaria y LDL-C elevado fueron tratados con ezetimiba 10 mg/día durante una mediana de duración del tratamiento de 12 semanas (rango de 0 a 39 semanas).

A continuación, se listan las reacciones adversas notificadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con ezetimiba y con una incidencia superior a la del placebo en estudios controlados con placebo, independientemente de la evaluación de la causalidad.

- Infección del tracto respiratorio superior
- Diarrea
- Artralgia
- Sinusitis
- Dolor en extremidad
- Fatiga
- Gripe

La frecuencia de reacciones adversas menos comunes fue comparable entre



ezetimiba y placebo.

### **Ácido bempedoico + Ezetimiba:**

Las reacciones adversas que se mencionan a continuación, provienen de un ensayo controlado con placebo en pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y/o hipercolesterolemia familiar heterocigota que recibieron 180 mg de ácido bempedoico y 10 mg de ezetimiba una vez al día, más terapia con dosis máximas toleradas de estatinas. Fueron excluidos los pacientes que tomaban simvastatina en dosis  $\geq 40$  mg/día.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (incidencia  $\geq 3\%$  y mayor que el placebo) observadas con ácido bempedoico + ezetimiba, pero no observadas en ensayos clínicos con las monoterapias de ambos fármacos fueron: infección del tracto urinario (5,9% ácido bempedoico + ezetimiba versus 2,4% placebo), nasofaringitis (4,7% ácido bempedoico + ezetimiba versus 0% placebo) y estreñimiento (4,7% ácido bempedoico + ezetimiba versus 0% placebo).

### **Experiencia posterior a la comercialización:**

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Se han informado las siguientes reacciones adversas adicionales en la experiencia posterior a la comercialización de ezetimiba:

- Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria; eritema multiforme; mialgia; creatina fosfoquinasa elevada; miopatía/rabdomiólisis; elevaciones de las transaminasas hepáticas; hepatitis; dolor abdominal; trombocitopenia; pancreatitis; náuseas; mareo; parestesia; depresión; dolor de cabeza; colelitiasis; colecistitis.

### **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 Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: [fvigilancia@raffo.com.ar](mailto:fvigilancia@raffo.com.ar) o a

través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o 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)

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

No hay experiencia clínica con sobredosis de ácido bempedoico + ezetimiba.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

**OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.**

**CONSERVACIÓN:**

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 30° C.

**PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.



**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

**Fecha de última revisión:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_



BUSTOS Monica Maria  
CUIL 27131813843



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**BEMPEZET® 180/10**  
**ÁCIDO BEMPEDOICO 180 mg + EZETIMIBA 10 mg**

**FECHA DE VENCIMIENTO:**

**NÚMERO DE LOTE:**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**



BUSTOS Monica Maria  
CUIL 27131813843



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

### **BEMPEZET® 180/10** **ÁCIDO BEMPEDOICO 180 mg + EZETIMIBA 10 mg** **Comprimidos Recubiertos – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**CONTENIDO:** Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

#### **FÓRMULA:**

*Cada comprimido recubierto contiene:*

Ácido bempedoico	180,0000 mg
Ezetimiba	10,0000 mg
Celulosa microcristalina	
Lactosa	
Hidroxipropilcelulosa	
Almidón glicolato sódico	
Dióxido de silicio coloidal	
Povidona	
Lauril sulfato de sodio	
Estearato de magnesio	
Opadry II blanco	
Laca aluminica azul brillante (CI: 42090)	
Óxido de hierro negro (CI: 77499)	

#### **POSOLOGÍA:**

Ver prospecto interno.

#### **CONSERVACIÓN:**

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 30° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

#### **FECHA DE VENCIMIENTO:**

#### **NÚMERO DE LOTE:**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL  
MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO:** MONTE VERDE S.A.

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.



BUSTOS Monica Maria  
CUIL 27131813843



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

15 de septiembre de 2023

**DISPOSICIÓN N° 7400**

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

**CERTIFICADO N° 59944**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000416-22-9**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

EZETIMIBA 10 mg - ACIDO BEMPEDOICO 180 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

674842



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  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 15 DE SEPTIEMBRE DE 2023.-

**DISPOSICIÓN N° 7400**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 59944**

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: MONTE VERDE S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7265

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: BEMPEZET

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  
(C1087AA1), CABA

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

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

EZETIMIBA 10 mg - ACIDO BEMPEDOICO 180 mg
---

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

CELULOSA MICROCRISTALINA 77,375 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5,25 mg NÚCLEO 1
LACTOSA 80 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 1 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 26 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 2 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 32 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 6,375 mg NÚCLEO 1
COLORANTE AZUL BRILLANTE, LACA ALUMINICA (CI 42090) 0,04 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,735 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,02 mg CUBIERTA 1
GLICEROL 0,5976 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 5,5278 mg CUBIERTA 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 0,4482 mg CUBIERTA 1
TALCO 4,6314 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ESTUCHE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE PREFERENTEMENTE ENTRE 15° Y 30°C

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

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: Combinación de agentes hipolipemiantes.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: BEMPEZET está indicado como complemento de la dieta y la terapia con dosis máximas toleradas de estatinas, para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida que requieren una reducción adicional de LDL-C.

### 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
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ. CALLE 8 (EDIFICIO II)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ. CALLE 8 (EDIFICIO IV)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

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




**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MONTE VERDE S.A.	9113/17	RUTA NACIONAL N° 40 S/N° ESQ. CALLE 8 (EDIFICIO IV)	POCITO-ABERASTAIN - SAN JUAN	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000416-22-9



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