

## ALIN®

### EZETIMIBE 10 mg

Comprimidos  
Venta bajo receta  
Industria Argentina

#### FÓRMULA: Cada comprimido contiene:

Ezetimibe	10,00 mg
Lactosa	59,00 mg
Celulosa microcristalina	45,00 mg
Croscarmelosa sódica	8,00 mg
Povidona	2,50 mg
Laurilsulfato de sodio	4,00 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

ALIN® es una nueva clase de compuestos hipolipemiantes que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y los esteroides vegetales relacionados.

#### INDICACIONES:

##### Hipercolesterolemia primaria

ALIN® administrado solo, o combinado con un fármaco inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina), está indicado como tratamiento adyuvante de la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total (CT), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), apolipoproteína B (apo B) y triglicéridos (TG); y para el incremento del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C); en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no-familiar).

##### Hipercolesterolemia familiar homocigota (FHh)

ALIN®, administrado con una estatina, está indicado para la reducción de los niveles elevados de CT y LDL-C en pacientes con FHh. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, LDL aféresis).

##### Sitosterolemia Homocigota (Fitosterolemia)

ALIN® está indicado para la reducción de los niveles elevados de sitosterol y campesterol en pacientes con sitosterolemia familiar homocigota.

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

ALIN® es una sustancia activa y potente por vía oral, con un mecanismo original de acción que difiere del de otras clases de compuestos reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas, agentes sequestrantes de ácidos biliares [resinas], fibratos y estanoles vegetales). El Ezetimibe se localiza en el ribete en capillo de los enterocitos del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, dando lugar a una disminución en la llegada de colesterol intestinal al hígado. Esto determina una reducción en las reservas de colesterol hepático y un incremento en la depuración del colesterol de la sangre. El Ezetimibe no aumenta la excreción de ácidos biliares (como los sequestrantes de ácidos biliares) y no inhibe la síntesis de colesterol en el hígado (como las estatinas). En un ensayo clínico de 2 semanas realizado en 18 pacientes hipercolesterolemicos el Ezetimibe inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54% en comparación con el placebo. Al inhibir la absorción del colesterol intestinal, el Ezetimibe reduce la llegada de colesterol al hígado. Las estatinas disminuyen la síntesis de colesterol en el hígado. La combinación de estos mecanismos diferentes brinda una reducción complementaria del colesterol. El Ezetimibe, administrado junto con una estatina, determina una disminución de los niveles de CT, LDL-C, Apo B y TG, y un incremento del HDL-C en los pacientes con hipercolesterolemia, superior a la de cada tratamiento administrado solo. Los ensayos clínicos demostraron que los niveles elevados de CT, LDL-C y Apo B, la principal proteína constitutiva de las LDL, promueven la aterosclerosis humana. Adicionalmente, la disminución de los niveles de HDL-C está asociada con el desarrollo de aterosclerosis. Los estudios epidemiológicos han establecido que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular varían directamente con la concentración de CT y LDL-C e inversamente con los niveles de HDL-C. Al igual que las LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos, incluyendo las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y los remanentes, también pueden promover la aterosclerosis. Se llevaron a cabo una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad del Ezetimibe en inhibir la absorción del colesterol. El Ezetimibe inhibió la absorción de 14C- colesterol sin producir efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o vitaminas liposolubles A y D.

#### FARMACOCINÉTICA:

##### Absorción

Después de la administración oral, el Ezetimibe se absorbe rápidamente y se une

extensamente a un glucurónido fenólico (Ezetimibe-glucurónido) farmacológicamente activo. La concentración plasmática máxima promedio (C<sub>max</sub>) del Ezetimibe-glucurónido se alcanza en el lapso de 1 a 2 horas y la del Ezetimibe dentro de las 4 a 12 horas. La biodisponibilidad absoluta de Ezetimibe no puede determinarse dado que el compuesto es virtualmente insoluble en el medio acuoso para inyección. La administración concomitante de alimentos (comidas ricas en grasas o no grasas) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de la droga.

##### Distribución

El Ezetimibe y el Ezetimibe-glucurónido se ligan en un 99,7 % y un 88 a 92 % a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

##### Metabolismo

El Ezetimibe se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado a través de la conjugación con glucurónido (una reacción fase II) con la subsecuente excreción biliar. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción fase I). El Ezetimibe y el Ezetimibe-glucurónido son los principales compuestos derivados de la droga detectados en el plasma y constituyen aproximadamente un 10 a 20 % y un 80 a 90% del total de la droga en plasma, respectivamente. Tanto el Ezetimibe como el Ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma y evidencian una significativa recirculación hepática. La vida media del Ezetimibe y del Ezetimibe-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

##### Eliminación

Con posterioridad a la administración de 14C-Ezetimibe (20 mg) a humanos, el Ezetimibe total dio cuenta de aproximadamente el 93% de la radioactividad total del plasma. Aproximadamente el 78% y el 11% de la radioactividad administrada se recuperaron en heces y orina, respectivamente, tras un período de recolección de 10 días. Después de 48 horas, no se registraron niveles detectables de radioactividad en plasma.

##### Pacientes pediátricos

La absorción y el metabolismo de Ezetimibe resultaron similares entre los niños y adolescentes (10 a 18 años) y los adultos. Tomando como base el Ezetimibe total, no se encontraron diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos de la población de niños < de 10 años. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes (9 a 17 años) está limitada a los pacientes con FHh o sitosterolemia.

##### Pacientes geriátricos

Las concentraciones plasmáticas de Ezetimibe total son aproximadamente el doble en los pacientes de edad avanzada (> 65 años) en comparación con los jóvenes (18 a 45 años). La reducción del LDL-C y el perfil de seguridad son comparables en las personas de edad avanzada y en los sujetos jóvenes tratados con Ezetimibe. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes ancianos.

##### Insuficiencia hepática

Después de una dosis única de Ezetimibe de 10 mg, el área bajo la curva (AUC) promedio de Ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child Pugh 5 a 6), en comparación con los sujetos sanos. En un estudio de 14 días, con dosis múltiples (10 mg diarios), en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntaje de Child Pugh 7 a 9), el AUC promedio de Ezetimibe total aumentó alrededor de 4 veces entre el Día 1 y el Día 14, en comparación con los sujetos sanos. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Dado que no se conocen los efectos del aumento de exposición al Ezetimibe en los pacientes con disfunción hepática moderada o grave (puntaje de Child Pugh > 9), no se recomienda el tratamiento con Ezetimibe en estos pacientes (Ver Precauciones).

##### Insuficiencia Renal:

Luego de la administración de una dosis única de Ezetimibe de 10 mg a pacientes con enfermedad renal grave (n=8; depuración de creatinina promedio = 30 ml/min), el AUC promedio del Ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n=9). Este resultado no se considera clínicamente significativo. En los pacientes con insuficiencia renal no es necesario un ajuste de la dosis. Un paciente adicional en este estudio (post-trasplante renal y recibiendo múltiples medicaciones, incluida ciclosporina) tuvo una exposición 12 veces mayor al Ezetimibe total.

##### Género:

Las concentraciones plasmáticas de Ezetimibe total son levemente superiores (< 20%) en las mujeres que en los hombres. La reducción del

LDL-C y el perfil de seguridad resultaron comparables en los hombres y mujeres tratados con Ezetimibe. Por lo tanto, no se requieren ajustes de la dosis vinculados al género.

#### POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN:

El paciente debe estar sometido a una dieta hipolipemiente adecuada y debe continuar con la misma durante el tratamiento con ALIN<sup>®</sup>. La dosis recomendada de ALIN<sup>®</sup> es 10 mg una vez por día, utilizado solo o en combinación con una estatina. ALIN<sup>®</sup> puede administrarse en cualquier momento del día, con o sin los alimentos.

#### CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación.

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Cuando ALIN<sup>®</sup> se administre en combinación con una estatina, remitirse al prospecto interno de esa estatina en particular.

##### Enzimas hepáticas

En estudios de co-administración controlados, en los que los pacientes recibieron Ezetimibe en combinación con una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (= 3 X el límite superior normal). Cuando el Ezetimibe se administre concomitantemente con una estatina, las pruebas de función hepática se deben llevar a cabo al inicio del tratamiento y según las recomendaciones de la estatina (Ver REACCIONES ADVERSAS).

##### Insuficiencia hepática

Debido a que no se conocen los efectos del incremento de la exposición a Ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, no se recomienda el empleo de ALIN<sup>®</sup> en estos pacientes.

##### Fibratos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ALIN<sup>®</sup> administrado en combinación con fibratos, por lo tanto, no se recomienda su co-administración (Ver Interacciones farmacológicas).

##### Interacciones farmacológicas

En los estudios preclínicos se ha demostrado que el Ezetimibe no induce el sistema de enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el Ezetimibe y las drogas que se sabe que son metabolizadas por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 ó N-acetiltransferasa. El Ezetimibe no tuvo efectos sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), glibipizida, tobutamida, midazolam o warfarina durante la co-administración de las drogas. La administración concomitante de cimetidina con Ezetimibe no tuvo efectos sobre la biodisponibilidad del Ezetimibe.

• **Antiácidos:** La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción del Ezetimibe pero no tuvo efectos sobre la biodisponibilidad del mismo. Este descenso en la tasa de absorción no se considera clínicamente significativo.

• **Colestiramina:** La administración concomitante de colestiramina disminuyó el AUC promedio del Ezetimibe total (Ezetimibe + Ezetimibe-glucurónido) aproximadamente un 55%. El incremento en la reducción del LDL-C derivado de agregar Ezetimibe a la colestiramina puede verse reducido por esta interacción.

• **Fibratos:** La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozil aumentó las concentraciones de Ezetimibe total (Ezetimibe + Ezetimibe-glucurónido) aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente; no obstante, estas elevaciones no se consideran clínicamente significativas. No se ha establecido la seguridad y eficacia del Ezetimibe administrado con fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, dando lugar a colestiasis. En un ensayo preclínico en perros, el Ezetimibe incrementó el colesterol en la bilis vesicular. Aunque se desconoce si este hallazgo preclínico es aplicable a los humanos, no se recomienda la administración combinada de Ezetimibe con fibratos hasta que se estudie su uso en pacientes.

• **Estatinas:** No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas durante la co-administración de Ezetimibe con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina o fluvastatina.

##### Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad y desarrollo

En estudios de dos años realizados en ratones y ratas, el Ezetimibe no fue carcinogénico. En una serie de pruebas in vivo e in vitro el Ezetimibe no resultó genotóxico. Las combinaciones de Ezetimibe con atorvastatina, simvastatina, pravastatina o lovastatina no demostraron genotoxicidad en una serie de ensayos in vivo e in vitro. El Ezetimibe no afectó la fertilidad de las ratas machos o hembras. El Ezetimibe no fue teratogénico en ratas o conejos y no afectó el desarrollo prenatal o postnatal. La administración concomitante de Ezetimibe y estatinas no fue teratogénico en ratas o conejos y no afectó el desarrollo prenatal o postnatal. La administración concomitante de Ezetimibe y estatinas no fue teratogénica en

ratas. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas (fusión esternal, fusión de las vértebras caudales, reducción en el número de vértebras caudales) cuando el Ezetimibe (1000 mg/kg/día, 150 veces la exposición humana a 10 mg diarios, en base al AUC 0-24h de Ezetimibe total) se administró en combinación con lovastatina (2,5 y 25 mg/kg), simvastatina (5 y 10 mg/kg), pravastatina (25 y 50 mg/kg) o atorvastatina (5,25 y 50 mg/kg). La exposición a la forma farmacológicamente activa de la estatina varió de 1,4 (atorvastatina) a 547 (lovastatina) veces la exposición humana a 10 mg diarios (simvastatina o atorvastatina) ó 20 mg diarios (lovastatina y pravastatina) en base al AUC 0-24h.

##### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la droga durante el embarazo. Los estudios realizados en animales a los que se administró Ezetimibe solo, no indican efectos nocivos directos o indirectos en lo que respecta a gestación, desarrollo fetal / embrionario, parto o desarrollo postnatal. No obstante se recomienda precaución cuando se prescriba la droga a una mujer durante la gestación.

##### Uso durante la lactancia

Los estudios en ratas han demostrado que el Ezetimibe se excreta en la leche. Se desconoce si la droga se excreta en la leche humana; por lo tanto ALIN<sup>®</sup> no debe administrarse a las mujeres durante la lactancia a menos que el beneficio justifique el riesgo potencial para el feto.

##### REACCIONES ADVERSAS:

Los estudios clínicos de 8 a 14 semanas de duración, en los cuales se administró 10 mg diarios de Ezetimibe sólo o en combinación con una estatina, a 3366 pacientes demostraron que el Ezetimibe comúnmente fue bien tolerado; las reacciones adversas usualmente fueron leves y transitorias, la incidencia global de efectos secundarios reportada con Ezetimibe fue similar a la comunicada con placebo, y la tasa de interrupción de la terapia debida a experiencias adversas fue comparable entre el Ezetimibe y el placebo. Las siguientes reacciones adversas comunes (> 1% < 10%) vinculadas a la droga se informaron en los pacientes que recibieron tratamiento con Ezetimibe administrado solo (n=1691) o en combinación con una estatina (n=1675). El Ezetimibe administrado como droga única: cefalea, dolor abdominal, diarrea. El Ezetimibe co-administrado con una estatina: cefalea, fatiga, dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, náuseas, incremento del ALT (TGP), incremento de AST (TGO), migraja. Valores de laboratorio: En estudios clínicos controlados como monoterapia la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST > 3 X VSN (valor superior normal) consecutiva) fue similar entre Ezetimibe (0.5%) y placebo (0.4%). En los ensayos de administración concomitante, la incidencia fue del 1,2% en los pacientes tratados con Ezetimibe en combinación con una estatina y del 0,4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones por lo general fueron asintomáticas, no se asociaron con colestiasis y retornaron a los valores basales después de interrumpido el tratamiento o con la continuación del mismo (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). Los aumentos clínicamente importantes de la CPK (= 10 X VSN) en los pacientes tratados con Ezetimibe, administrado solo o en combinación con una estatina fueron similares a las elevaciones observadas con el placebo o la estatina cuando se administraron solos, respectivamente.

##### SOBREDOSIS:

No se informaron casos de sobredosis con la administración de Ezetimibe. La administración de Ezetimibe a la dosis de 50 mg/día, a 15 sujetos, por hasta 14 días, generalmente fue bien tolerada. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-8666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4801-5555/7767

##### PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos.

##### CONSERVACIÓN:

Mantener el envase cerrado y protegido de la luz a temperatura por debajo de los 30°C.

##### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

E.M.A.M.S. Certificado N° 51.787

Dr. LAZAR y Cia. S.A.Q. e l.

Av. Vélez Sarsfield 5853/5855

B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires

D.T.: Daniela A. Casas, Farm. y Bioq.

Ultima revisión del prospecto: 01/11/2004

36529/3

P281

P269

