

PROYECTO DE PROSPECTO

ULTRABEM PLUS ÁCIDO BEMPEDOICO + EZETIMIBA

Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Acido Bempedóico	180,00 mg
Ezetimiba	10,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	7,40 mg
Almidón glicolato de sodio	28,00 mg
Lactosa monohidrato	71,60 mg
Celulosa microcristalina PH101	46,00 mg
Povidona K30	4,00 mg
Croscarmelosa sódica	10,50 mg
Laurilsulfato de sodio	12,00 mg
Estearato de magnesio	5,50 mg
Alcohol polivinílico (*)	4,00 mg
Polietilenglicol 3350 (*)	2,03 mg
Talco (*)	1,47 mg
Dióxido de titanio (*)	2,50 mg
Laca índigo carmín	1,11 mg

Acción terapéutica

Agentes modificadores de los lípidos en combinación con otros medicamentos, código ATC: C10BA10

Indicaciones

Está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, como adyuvante a la dieta:

- en combinación con una estatina en pacientes que no puedan alcanzar sus objetivos de C-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina más ezetimiba;
- en monoterapia en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que esté contraindicada una estatina y no puedan lograr los objetivos de C-LDL solo con ezetimiba;
- en pacientes ya tratados con la combinación de ácido bempedoico y ezetimiba, en comprimidos independientes con o sin estatina.

Acción farmacológica

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

ULTRABEM PLUS contiene ácido bempedoico y ezetimiba, dos compuestos reductores del C-LDL con mecanismos de acción complementarios. **ULTRABEM PLUS** reduce el C-LDL elevado mediante una inhibición doble de la síntesis de colesterol en el hígado y la absorción de colesterol en el intestino.

Ácido bempedoico

El ácido bempedoico es un inhibidor de la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL) que reduce el C-LDL mediante la inhibición de la síntesis de colesterol en el hígado. La ACL es una enzima secuenciada arriba de la reductasa 3-hidróxido-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) en la vía de biosíntesis del colesterol. El ácido bempedoico requiere la activación de la coenzima A (CoA) por la acil-CoA sintetasa 1 de cadena muy larga (ACSVL1) a ETC-1002-CoA. La ACSVL1 se expresa principalmente en el hígado y no en el músculo esquelético. La inhibición de ACL por ETC-1002-CoA produce una reducción de la síntesis de colesterol en el hígado y reduce el C-LDL en la sangre mediante la regulación al alza de los receptores de las lipoproteínas de baja densidad. Además, la inhibición de ACL por ETC-1002-CoA produce la supresión concomitante de la biosíntesis de los ácidos grasos hepáticos.

Ezetimiba

Ezetimiba disminuye el colesterol en la sangre, inhibiendo la absorción de colesterol por el intestino delgado. Está demostrado que la diana molecular de ezetimiba es el transportador de esteroles, Niemann-Pick C1 de tipo 1 (NPC1L1), que interviene en la captación intestinal del colesterol y de los fitoesteroles. Ezetimiba está localizada en el borde ciliado del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, produciendo una reducción de la entrega de colesterol intestinal en el hígado.

Efectos farmacodinámicos

La administración de ácido bempedoico y ezetimiba en monoterapia y en combinación con otros medicamentos modificadores de los lípidos reduce el C-LDL, el colesterol no de lipoproteínas de alta densidad (C no HDL), la apolipoproteína B (apo B) y el colesterol total (CT) en pacientes con hipercolesterolemia o dislipidemia mixta.

Debido a que los pacientes con diabetes presentan un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, los ensayos clínicos con ácido bempedoico incluyeron a pacientes con diabetes mellitus. En el subgrupo de pacientes con diabetes, se observaron niveles inferiores de HbA1c en comparación con placebo (un promedio del 0,2 %). En pacientes sin diabetes, no se observó ninguna diferencia en el HbA1c entre el ácido bempedoico y el placebo y no hubo diferencias en las tasas de hipoglucemia.

Electrofisiología cardíaca

Se ha llevado a cabo un ensayo de QT con el ácido bempedoico. A una dosis de 240 mg (1,3 veces la dosis aprobada recomendada), el ácido bempedoico no prolonga el intervalo QT en un grado clínicamente significativo.

No se ha evaluado el efecto de ezetimiba o del régimen combinado con **ULTRABEM PLUS** en el intervalo QT.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

ÁCIDO BEMPEDOICO + EZETIMIBA

. Los valores de la $C_{máx}$ del ácido bempedoico y su metabolito activo (ESP15228) fueron similares entre las formulaciones, pero los valores de la $C_{máx}$ de ezetimiba y ezetimiba glucurónido fueron aproximadamente un 13 % y un 22 % inferiores, respectivamente, para ácido bempedoico + ezetimiba en relación con los comprimidos individuales, administrados de manera concomitante. Dado un grado global similar de exposición a ezetimiba y ezetimiba glucurónido (medido por el AUC), es poco probable que una $C_{máx}$ un 22 % inferior sea clínicamente significativa.

No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando ezetimiba se administró de manera concomitante con ácido bempedoico. El AUC y la $C_{máx}$ de ezetimiba total (ezetimiba y su forma glucurónida) y ezetimiba glucurónido aumentaron aproximadamente 1,6 y 1,8 veces, respectivamente, cuando se administró una dosis única de ezetimiba con ácido bempedoico en estado estacionario. Este incremento se debe probablemente a la inhibición de OATP1B1 por el ácido bempedoico, que produce una reducción de la captación hepática y posteriormente una reducción de la eliminación de ezetimiba glucurónido. Los aumentos del AUC y de la $C_{máx}$ de ezetimiba fueron inferiores al 20 %.

Ácido bempedoico

Los datos farmacocinéticos indican que el ácido bempedoico se absorbe con una mediana del tiempo hasta la concentración máxima de 3,5 horas cuando se administra en comprimidos de 180 mg de ácido bempedoico + ezetimiba. Los parámetros farmacocinéticos del ácido bempedoico se presentan como la media (desviación estándar [DE]) salvo que se especifique lo contrario. El ácido bempedoico puede considerarse un profármaco que se activa intracelularmente por ACSVL1 a ETC-1002-CoA. La $C_{máx}$ y el AUC en estado estacionario tras la administración de dosis múltiples en pacientes con hipercolesterolemia fueron de 24,8 (6,9) microgramos/ml y de 348 (120) microgramos-h/ml, respectivamente. La farmacocinética en estado estacionario del ácido bempedoico fue generalmente lineal en un intervalo de 120 mg a 220 mg. No hubo cambios dependientes del tiempo en la farmacocinética del ácido bempedoico tras la administración repetida a la dosis recomendada, y el estado estacionario del ácido bempedoico se logró tras 7 días. La tasa media de acumulación del ácido bempedoico fue de aproximadamente 2,3 veces.

Ezetimiba

Tras la administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba glucurónido). La $C_{máx}$ media se produce entre 1 y 2 horas con ezetimiba glucurónido y 4 a 12 horas con ezetimiba. No se puede determinar la biodisponibilidad absoluta de ezetimiba ya que el compuesto es virtualmente insoluble en medios acuosos adecuados para inyección.

Ezetimiba sufre un amplio ciclo enterohepático, y se pueden observar múltiples picos de ezetimiba.

Efecto de los alimentos

Tras la administración de ácido bempedoico + ezetimiba con un desayuno rico en grasas y calorías en personas sanas, el AUC del ácido bempedoico y ezetimiba fue comparable al del estado en ayunas. En comparación con el estado en ayunas, el estado tras haber ingerido alimentos se tradujo en reducciones del 30 % y del 12 % en la C_{máx} del ácido bempedoico y de ezetimiba, respectivamente. En relación con el estado en ayunas, el estado tras haber ingerido alimentos se tradujo en reducciones del 12 % y del 42 % en el AUC y la C_{máx}, respectivamente, de ezetimiba glucurónido. No se considera que este efecto de los alimentos sea clínicamente significativo.

Distribución

Ácido bempedoico

El volumen aparente de distribución (V/F) del ácido bempedoico fue de 18 l. 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 distribuye en los glóbulos rojos.

Ezetimiba

La unión de ezetimiba y de ezetimiba glucurónido a las proteínas plasmáticas humanas es del 99,7 % y del 88 % al 92 %, respectivamente.

Biotransformación

Ácido bempedoico

Los estudios de interacciones metabólicas *in vitro* indican que el ácido bempedoico, así como su metabolito activo y formas de glucurónido no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450, ni las inhiben o inducen.

La vía primaria de eliminación del ácido bempedoico es a través del metabolismo para formar acil glucurónido. El ácido bempedoico también se convierte de manera reversible a un metabolito activo (ESP15228) sobre la base de la actividad de la aldo-ceto reductasa observada *in vitro* del hígado humano. La relación del AUC plasmática media del metabolito/fármaco original para ESP15228 tras la administración de dosis repetidas fue del 18 % y permaneció constante en el tiempo. Tanto el ácido bempedoico como el ESP15228 se convierten en conjugados de glucurónido inactivos *in vitro* por el UGT2B7. El ácido bempedoico, ESP15228 y sus formas conjugadas respectivas se detectaron en plasma, representando el ácido bempedoico la mayoría (46 %) del AUC_{0-48 h} y siendo su glucurónido el siguiente más prevalente (30 %). ESP15228 y su glucurónido representaban el 10 % y el 11 % del AUC_{0-48 h} plasmática, respectivamente.

La C_{máx} y el AUC en estado estacionario del metabolito activo equipotente (ESP15228) del ácido bempedoico en pacientes con hipercolesterolemia fueron de 3,0 (1,4) microgramos/ml y de 54,1 (26,4) microgramos·h/ml, respectivamente. Es probable que el ESP15228 hiciera una leve contribución a la actividad clínica global del ácido bempedoico sobre la base de la exposición sistémica y las propiedades farmacocinéticas.

Ezetimiba

En estudios preclínicos, se ha demostrado que ezetimiba no induce enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimiba y los fármacos cuya metabolización por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o N-acetiltransferasa es conocida. Ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado a través de la conjugación de glucurónidos (una reacción de fase II) con excreción biliar posterior. Se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (reacción de fase I) en todas las especies evaluadas. Ezetimiba y ezetimiba glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco detectados en el plasma, y constituyen aproximadamente del 10% al 20 % y del 80 % al 90 % del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como ezetimiba glucurónido se eliminan lentamente del plasma con evidencia de reciclado enterohepático significativo.

Eliminación

Ácido bempedoico

La eliminación en estado estacionario (CL/F) del ácido bempedoico determinado a partir de un análisis FC poblacional en pacientes con hipercolesterolemia fue de 12,1 ml/min tras la administración una vez al día; la eliminación renal del ácido bempedoico inalterado representaba menos del 2 % de la eliminación total. La semivida media (DE) del ácido bempedoico en humanos fue de 19 (10) horas en estado estacionario.

Tras la administración oral de una dosis única de 240 mg de ácido bempedoico (1,3 veces la dosis recomendada aprobada), el 62,1 % de la dosis total (ácido bempedoico y sus metabolitos) se recuperó en orina, principalmente en forma de conjugado acil glucurónido del ácido bempedoico y el 25,4 % se recuperó en heces. Menos del 5 % de la dosis administrada se excretó en forma de ácido bempedoico no alterado en heces y orina combinadas.

Ezetimiba

Tras la administración oral de ¹⁴C-ezetimiba (20 mg) a personas, ezetimiba total (ezetimiba y ezetimiba glucurónido) representaba aproximadamente el 93 % de la radiactividad total en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radiactividad administrada se recuperaron en heces y en orina, respectivamente, durante un periodo de recogida de 10 días. Al cabo de 48 horas, no había niveles detectables de radiactividad en el plasma. La semivida de ezetimiba y ezetimiba glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Ácido bempedoico

La farmacocinética del ácido bempedoico se evaluó en un análisis FC poblacional realizado con los datos agrupados de todos los ensayos clínicos (n = 2261) para evaluar la función renal en el AUC en estado estacionario del ácido bempedoico y en un estudio farmacocinético de dosis únicas en pacientes con diversos grados de función renal. En comparación con los pacientes con función renal normal, las exposiciones medias de ácido bempedoico fueron superiores en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada en 1,4

veces (intervalo de predicción [IP] 90 %: 1,3; 1,4) y en 1,9 veces (IP 90 %: 1,7; 2,0), respectivamente.

Se dispone de información limitada en pacientes con insuficiencia renal grave; en un estudio de dosis únicas, el AUC del ácido bempedoico aumentó 2,4 veces en los pacientes (n = 5) con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) en comparación con los que tenían una función renal normal. Los estudios clínicos con ácido bempedoico + ezetimiba no incluyeron a los pacientes con ERT sometidos a diálisis.

Ezetimiba

Tras una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con enfermedad renal grave (n = 8; CrCl media ≤30 ml/min/1,73 m²), el AUC media de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con las personas sanas (n = 9). Este resultado no se considera clínicamente significativo. Otro paciente en este estudio (sometido a trasplante renal y que recibía numerosos medicamentos, incluida ciclosporina) presentó una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total.

Insuficiencia hepática

No se recomienda **ULTRABEM PLUS** en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave debido a los efectos desconocidos del aumento de la exposición a ezetimiba.

Ácido bempedoico

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) tras una dosis única (n = 8/grupo). En comparación con los pacientes con función hepática normal, la C_{máx} y el AUC medias del ácido bempedoico disminuyeron en un 11 % y un 22 %, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en un 14 % y un 16 %, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se espera que esto redunde en una menor eficacia. El ácido bempedoico no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Ezetimiba

Tras una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con enfermedad hepática leve (Child-Pugh A), el AUC media de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,7 veces en comparación con las personas sanas. En un estudio de dosis múltiples de 14 días de duración (10 mg diarios) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), el AUC media de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con las personas sanas.

Otras poblaciones especiales

Ácido bempedoico

De los 3621 pacientes tratados con ácido bempedoico en los estudios controlados con placebo, 2098 (58 %) eran >65 años. No se apreciaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

La farmacocinética del ácido bempedoico no se vio afectada por la edad, el género o la raza. El peso corporal fue una covariable estadísticamente significativa. El cuartil mínimo del peso corporal (<73 kg) estaba relacionado con una exposición aproximadamente un 30

% superior. El aumento de la exposición no fue clínicamente significativo y no se recomienda ajustar la dosis sobre la base del peso.

Ezetimiba

Edad avanzada

En un estudio de dosis múltiples con ezetimiba administrada a 10 mg una vez al día durante 10 días, las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total fueron aproximadamente 2 veces mayores en personas mayores sanas (>65 años) en comparación con personas más jóvenes. La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre las personas de edad avanzada y las personas jóvenes tratadas con ezetimiba.

Género

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente mayores (aproximadamente un 20 %) en mujeres que en hombres. La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre hombres y mujeres tratados con ezetimiba.

Posología

La dosis recomendada es un comprimido recubierto tomado una vez al día. Cada comprimido recubierto se debe tomar por vía oral con o sin alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros.

Administración concomitante con secuestrantes de ácidos biliares

La administración se debe realizar al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Tratamiento concomitante con simvastatina

Cuando se administra de manera concomitante con simvastatina, la dosis de simvastatina se debe limitar a 20 mg al día (o 40 mg al día en pacientes con hipercolesterolemia grave y riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares, que no hayan alcanzado sus metas de tratamiento con dosis más bajas y cuando se espere que los beneficios vayan a superar los posibles riesgos)

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se dispone de datos limitados de pacientes con insuficiencia renal grave (definida como una tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²), y no se ha estudiado el ácido bempedoico en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) sometidos a diálisis. Puede estar justificado realizar una vigilancia de las reacciones adversas en estos pacientes cuando se administre **ULTRABEM PLUS**.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). No se recomienda el tratamiento con **ULTRABEM PLUS** en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) debido a los efectos no conocidos del aumento de la exposición a ezetimiba.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **ULTRABEM PLUS** en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- Embarazo
- Lactancia
- Uso concomitante con simvastatina >40 mg al día.
- **ULTRABEM PLUS** administrado de manera concomitante con una estatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas séricas.
- Cuando se administre **ULTRABEM PLUS** de manera concomitante con una estatina, consulte la ficha técnica o el resumen de las características del producto (RCP) de ese tratamiento con estatinas concreto.

Advertencias y precauciones

Riesgo potencial de miopatía con el uso concomitante de estatinas

El ácido bempedoico aumenta las concentraciones plasmáticas de las estatinas. Las estatinas pueden provocar ocasionalmente miopatía. En casos raros, la miopatía puede adoptar la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria y puede provocar la muerte. En la experiencia posterior a la comercialización con ezetimiba, se han comunicado contados casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que sufrieron rabdomiólisis estaban tomando una estatina de manera concomitante con ezetimiba.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben **ULTRABEM PLUS** como terapia adyuvante a una estatina por si sufriesen reacciones adversas que estén asociadas con el uso de dosis elevadas de estatinas. Se debe informar a todos los pacientes que reciban **ULTRABEM PLUS** además de una estatina sobre el posible aumento del riesgo de miopatía e instar a comunicar enseguida cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular injustificados. Si esos síntomas se producen cuando el paciente está recibiendo tratamiento con **ULTRABEM PLUS** y una estatina, se debe considerar una dosis máxima inferior de la misma estatina o una estatina alternativa o la suspensión de **ULTRABEM PLUS** y el inicio de un tratamiento alternativo para la reducción de los lípidos, con una estrecha vigilancia de los niveles de lípidos y las reacciones adversas. Si se confirma la miopatía por un nivel de creatina-fosfoquinasa (CPK) >10 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN), se debe suspender inmediatamente **ULTRABEM PLUS** y cualquier estatina que el paciente esté tomando de manera concomitante.

La miositis con un nivel de CPK >10 x LSN se ha comunicado en raras ocasiones con ácido bempedoico y tratamiento de base con simvastatina 40 mg. No se deben usar dosis de simvastatina >40 mg con **ULTRABEM PLUS**.

Aumento del ácido úrico en suero

El ácido bempedoico puede aumentar los niveles de ácido úrico en suero debido a la inhibición del OAT2 tubular renal y puede provocar o exacerbar la hiperuricemia y precipitar gota en pacientes con antecedentes de gota o predispuestos a esta. El tratamiento con **ULTRABEM PLUS** se debe suspender si aparece hiperuricemia acompañada de síntomas de gota.

Elevación de las enzimas hepáticas

En los ensayos clínicos, se han comunicado con el ácido bempedoico elevaciones de $>3 \times$ LSN en las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). Estas elevaciones han sido asintomáticas y no iban acompañadas de elevaciones $\geq 2 \times$ LSN en la bilirrubina o de colestasis y han vuelto a los valores iniciales al continuar el tratamiento o tras la suspensión del mismo. En ensayos controlados de administración concomitante en pacientes que reciben ezetimiba con una estatina, se han observado elevaciones consecutivas de la transaminasa ($>3 \times$ LSN). Se deben realizar pruebas de la función hepática al iniciar el tratamiento. El tratamiento con **ULTRABEM PLUS** se debe suspender si persiste un aumento de las transaminasas de $>3 \times$ LSN.

Insuficiencia renal

Se cuenta con poca experiencia con el ácido bempedoico en pacientes con insuficiencia renal grave (definida como TFGe <30 ml/min/1,73 m²), y no se ha estudiado el ácido bempedoico en pacientes con ERT sometidos a diálisis. Puede estar justificado realizar una vigilancia adicional de las reacciones adversas en estos pacientes cuando se administre **ULTRABEM PLUS**.

Insuficiencia hepática

Debido a los efectos desconocidos del aumento de la exposición a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B y C), no se recomienda el tratamiento con **ULTRABEM PLUS** en estos pacientes.

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ezetimiba administrada con fibratos. Si se sospecha colestiasis en un paciente que reciba **ULTRABEM PLUS** y fenofibrato, está indicado realizar pruebas de la vesícula biliar y se debe suspender el tratamiento.

Ciclosporina

Se debe tener precaución al iniciar **ULTRABEM PLUS** cuando el paciente esté recibiendo ciclosporina. Se deben vigilar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes que reciban **ULTRABEM PLUS** y ciclosporina.

Anticoagulantes

Si se añade **ULTRABEM PLUS** a la warfarina, otros anticoagulantes de la cumarina o fluindiona, se debe vigilar adecuadamente el índice internacional normalizado (INR).

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. Se debe informar a las pacientes que dejen de tomar **ULTRABEM PLUS** antes de abandonar las medidas anticonceptivas si planean quedarse embarazadas.

Excipientes

ULTRABEM PLUS contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido recubierto con película de 180 mg/10 mg (dosis diaria); esto es, esencialmente "exento de sodio".

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacciones farmacológicas farmacocinéticas con **ULTRABEM PLUS**. Las interacciones farmacológicas que se han identificado en los estudios con ácido bempedoico o ezetimiba determinan las interacciones que se pueden producir con **ULTRABEM PLUS**.

Efectos de otros medicamentos en los componentes individuales de ácido bempedoico + ezetimiba

Fibratos

La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumentó modestamente las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente). Fenofibrato puede aumentar la excreción de colesterol en bilis, provocando colelitiasis. En un estudio preclínico en perros, ezetimiba aumentó el colesterol en la bilis de la vesícula biliar. No se puede descartar un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de **ULTRABEM PLUS**.

Si se sospecha colelitiasis en un paciente que reciba **ULTRABEM PLUS** y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe considerar el uso de un tratamiento alternativo para reducir los lípidos.

Ciclosporina

En un estudio realizado en ocho pacientes tras un trasplante renal, cuyo aclaramiento de creatinina era >50 ml/min con una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo 2,3 a 7,9 veces) el área bajo la curva (AUC) media para ezetimiba total en comparación con una población de control sana, que recibió ezetimiba sola, de otro estudio (n = 17). En otro estudio, un paciente sometido a trasplante renal, con insuficiencia renal grave y que estaba recibiendo ciclosporina y otros múltiples medicamentos, mostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total que los controles paralelos que recibieron ezetimiba sola. En un estudio cruzado de dos periodos en doce personas sanas, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7 produjo un aumento medio del 15 % en el AUC de ciclosporina (intervalo reducción del 10 % a aumento del 51 %) en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado ningún estudio controlado sobre el efecto de ezetimiba administrada

de manera concomitante en la exposición a ciclosporina en los pacientes sometidos a un trasplante renal. Se debe tener precaución al iniciar **ULTRABEM PLUS** cuando el paciente esté recibiendo ciclosporina. Se deben vigilar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes que reciban **ULTRABEM PLUS** y ciclosporina.

Colestiramina

La administración concomitante de colestiramina redujo el AUC media de ezetimiba total (ezetimiba más glucurónido de ezetimiba) aproximadamente un 55 %. La reducción gradual del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) debido a la adición de **ULTRABEM PLUS** a colestiramina puede disminuir debido a esta interacción.

Interacciones farmacológicas mediadas por transportadores

Estudios de interacciones farmacológicas *in vitro* indican que el ácido bempedoico, así como su metabolito activo y forma glucurónida, no son sustratos de los transportadores de fármacos descritos habitualmente, con la excepción del glucurónido del ácido bempedoico, que es un sustrato de OAT3.

Probenecid

Probenecid, un inhibidor de la conjugación de glucurónido, se estudió para evaluar el posible efecto de estos inhibidores sobre la farmacocinética del ácido bempedoico. La administración de ácido bempedoico 180 mg con probenecid en estado estacionario produjo un aumento de 1,7 veces el AUC del ácido bempedoico y un aumento de 1,9 veces el AUC del metabolito activo del ácido bempedoico (ESP15228). Estas elevaciones no son clínicamente significativas y no afectan a las recomendaciones posológicas.

Efectos de los componentes individuales de ácido bempedoico + ezetimiba en otros medicamentos

Estatinas

Se evaluaron en ensayos clínicos las interacciones farmacocinéticas entre ácido bempedoico 180 mg y simvastatina 40 mg, atorvastatina 80 mg, pravastatina 80 mg y rosuvastatina 40 mg. La administración de una dosis única de 40 mg de simvastatina con 180 mg de ácido bempedoico en estado estacionario produjo un aumento de 2 veces la exposición al ácido de simvastatina. Se observaron elevaciones de 1,4 y 1,5 veces en el AUC de atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina (administradas en dosis únicas) y/o de sus metabolitos principales cuando se administraron de manera concomitante con ácido bempedoico 180 mg. Se observaron elevaciones superiores cuando estas estatinas se administraron de manera concomitante con una dosis supratrapéutica de 240 mg de ácido bempedoico.

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró ezetimiba de manera concomitante con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

Interacciones farmacológicas mediadas por transportadores

El ácido bempedoico y su glucurónido inhiben débilmente OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones clínicamente significativas. La administración concomitante de ácido bempedoico + ezetimiba medicamentos que son sustratos de OATP1B1 o OATP1B3 (es decir, bosentán, fimasartán, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir y estatinas

como atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina y simvastatina) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. El ácido bempedoico inhibe OAT2 *in vitro*, que puede ser el mecanismo responsable de las pequeñas elevaciones de la creatinina sérica y el ácido úrico. La inhibición de OAT2 por el ácido bempedoico también puede potencialmente aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son sustratos de OAT2. El ácido bempedoico también puede inhibir débilmente OAT3 a concentraciones clínicamente significativas.

Anticoagulantes

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo ningún efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en doce adultos varones sanos. Sin embargo, ha habido informes posteriores a la comercialización sobre un aumento del INR en pacientes que tomaron ezetimiba junto con warfarina o fluindiona.

Si se añade **ULTRABEM PLUS** a la warfarina, otros anticoagulantes de la cumarina o fluindiona, se debe vigilar debidamente el INR.

Otras interacciones estudiadas

El ácido bempedoico no tuvo ningún efecto en la farmacocinética del anticonceptivo oral noretisterona/etinilestradiol. En estudios de interacciones clínicas, ezetimiba no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel. El ácido bempedoico no tuvo ningún efecto en la farmacocinética ni en la farmacodinámica de la metformina.

En estudios de interacciones clínicas, ezetimiba no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, glipizida, tolbutamida o midazolam, durante la administración concomitante.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

ULTRABEM PLUS está contraindicado durante el embarazo.

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de **ULTRABEM PLUS** en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con ácido bempedoico en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Dado que el ácido bempedoico reduce la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otros derivados del colesterol necesarios para el desarrollo normal del feto, **ULTRABEM PLUS** puede provocar daños en el feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe suspender **ULTRABEM PLUS** antes de la concepción o en cuanto se conozca el embarazo.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si el ácido bempedoico/metabolitos o ezetimiba/metabolitos se excretan en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas graves, las mujeres que

tomen **ULTRABEM PLUS** no deben amamantar a sus hijos. **ULTRABEM PLUS** está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de **ULTRABEM PLUS** en la fertilidad humana. Sobre la base de estudios en animales, no cabe esperar un efecto en la reproducción o la fertilidad con **ULTRABEM PLUS**.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de **ULTRABEM PLUS** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Al conducir vehículos o usar máquinas, se debe tener en cuenta que se han comunicado mareos con el ácido bempedoico y con ezetimiba.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas con **ácido bempedoico + ezetimiba** se presentan de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema y por frecuencia. También se presenta cualquier reacción adversa adicional que se haya comunicado con el ácido bempedoico o con ezetimiba a fin de proporcionar un perfil de reacciones adversas más exhaustivo.

Los efectos adversos de **ácido bempedoico + ezetimiba** se han definido, según sus frecuencias como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Ácido bempedoico + ezetimiba

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia, disminución de la hemoglobina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: hiperuricemia, pérdida de apetito

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareo, cefalea

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: hiperuricemia, pérdida de apetito

Trastornos gastrointestinales



Frecuentes: estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, náuseas, sequedad de boca, flatulencia, gastritis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: aumento en la prueba de la función hepática

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: aumento de la creatinina en sangre

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga, astenia

Ácido bempedoico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: gota

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: aumento de la aspartato aminotransferasa

Poco frecuentes: aumento de la alanina aminotransferasa

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: aumento de la urea en sangre. Disminución de la tasa de filtración glomerular.

Ezetimiba

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, como exantema, urticaria, anafilaxia y angioedema

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: depresión

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: parestesia

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y medistínicos

Frecuencia no conocida: disnea

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico

Frecuencia no conocida: pancreatitis

Trastornos hepato biliares

Poco frecuentes: aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la gamma-glutamyl transferasa

Frecuencia no conocida: hepatitis, colelitiasis, colecistitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: prurito

Frecuencia no conocida: eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: aumento de la creatina fosfocinasa en sangre

Poco frecuentes: dolor de cuello, debilidad muscular

Frecuencia no conocida: miopatía/rabdomiólisis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: dolor torácico, dolor, edema periférico

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Aumento del ácido úrico en suero

Ácido bempedoico + ezetimiba aumenta el ácido úrico en suero posiblemente debido a la inhibición del OAT2 tubular renal por el ácido bempedoico. Se observó un aumento medio de 0,6 mg/dl (35,7 micromol/l) en el ácido úrico en comparación con los valores iniciales con **ácido bempedoico + ezetimiba** en la semana 12. Las elevaciones del ácido úrico en suero normalmente se produjeron en las 4 primeras semanas de tratamiento y volvieron a los valores iniciales tras la suspensión del tratamiento. No hubo informes de gota con **ácido bempedoico + ezetimiba**. En los ensayos agrupados controlados con placebo realizados con ácido bempedoico, se comunicó gota en el 1,4 % de los pacientes tratados con ácido bempedoico y en el 0,4 % de los pacientes tratados con placebo. En ambos grupos de tratamiento, los pacientes que comunicaron gota tenían más posibilidades de presentar antecedentes de gota o niveles iniciales de ácido úrico por encima del LSN.

Efectos en la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre

Ácido bempedoico + ezetimiba aumenta la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Se observó un aumento medio de 0,02 mg/dl (1,8 micromol/l) en la

creatinina sérica y un aumento medio de 2,7 mg/dl (1,0 mmol/l) en el BUN en comparación con los valores iniciales con **ácido bempedoico + ezetimiba** en la semana 12. Las elevaciones de la creatinina sérica y del BUN normalmente se produjeron en las 4 primeras semanas de tratamiento, se mantuvieron estables y volvieron a los valores iniciales tras la suspensión del tratamiento.

Las elevaciones observadas en la creatinina sérica pueden estar relacionadas con la inhibición del ácido bempedoico de la secreción tubular renal de creatinina dependiente del OAT2, lo que representa una interacción del sustrato endógeno con el fármaco, y no parece indicar un empeoramiento de la función renal. Se debe considerar este efecto al interpretar los cambios en el aclaramiento de creatinina estimado en pacientes en tratamiento con **ácido bempedoico + ezetimiba**, especialmente en pacientes con enfermedades o que reciban medicamentos que requieran una vigilancia del aclaramiento de creatinina estimado.

Elevación de las enzimas hepáticas

Se comunicaron elevaciones de las transaminasas hepáticas (AST o ALT) de >3 veces el LSN en el 2,4 % de los pacientes tratados con **ácido bempedoico + ezetimiba** en comparación con ningún paciente tratado con placebo. En cuatro ensayos clínicos controlados realizados con ácido bempedoico, la incidencia de elevaciones (>3 x LSN) de los niveles de transaminasas hepáticas (AST o ALT) fue del 0,7 % en los pacientes tratados con ácido bempedoico y del 0,3 % con placebo. En los ensayos clínicos de combinación controlados realizados con ezetimiba concomitantemente con una estatina, la incidencia de elevaciones consecutivas (>3 x LSN) de los niveles de las transaminasas hepáticas fue del 1,3 % en los pacientes tratados con ezetimiba administrada con estatinas y del 0,4 % en los pacientes tratados con estatinas en monoterapia. Las elevaciones de las transaminasas con el ácido bempedoico o ezetimiba no se asociaron a otras evidencias de alteración de la función hepática.

Disminución de la hemoglobina

En los ensayos clínicos agrupados controlados con placebo realizados con ácido bempedoico, se observó una disminución de la hemoglobina respecto a los valores iniciales de ≥ 20 g/l y < límite inferior de la normalidad (LIN) en el 4,6 % de los pacientes del grupo de ácido bempedoico en comparación con el 1,9 % de los pacientes del grupo de placebo. Se comunicaron disminuciones de más de 50 g/l y < LIN en la hemoglobina a tasas similares en los grupos de ácido bempedoico y placebo (0,2 % frente al 0,2 %, respectivamente). Las disminuciones de la hemoglobina normalmente se produjeron en las 4 primeras semanas de tratamiento y volvieron a los valores iniciales tras la suspensión del tratamiento. Entre los pacientes que presentaban valores iniciales normales de hemoglobina, el 1,4 % en el grupo de ácido bempedoico y el 0,4 % en el grupo de placebo presentaron valores de hemoglobina inferiores al LIN durante el tratamiento. Se comunicó anemia en el 2,5 % de los pacientes tratados con ácido bempedoico y en el 1,6 % de los pacientes tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del



medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Sobredosificación

En caso de sobredosis, se deben tratar los síntomas del paciente e instaurar medidas de apoyo en caso necesario.

Ácido bempedoico

Se han administrado dosis de hasta 240 mg/día (1,3 veces la dosis recomendada aprobada) en ensayos clínicos sin evidencia de toxicidad limitante de la dosis. No se observaron efectos adversos en estudios en animales a exposiciones hasta 14 veces mayores que en los pacientes tratados con ácido bempedoico a 180 mg una vez al día.

Ezetimiba

En estudios clínicos, la administración de ezetimiba 50 mg/día a 15 personas sanas durante un máximo de 14 días o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un máximo de 56 días no produjo ningún aumento de la tasa de efectos adversos. En animales, no se observó toxicidad tras dosis orales únicas de 5000 mg/kg de ezetimiba en ratas y ratones y 3000 mg/kg en perros.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Clínicas Gral. San Martín (011) 4961-6001

Hospital de niños R. Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

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

Presentación:

Envases conteniendo 1, 2, 3, 6 y 10 blisters por 10 comprimidos recubiertos, siendo el último de uso exclusivo hospitalario.

Conservación:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dr. LAZAR y Cía S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.



Última revisión de prospecto: