CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Ateromixol® 10 PPG®-10 (Solo para exportación) (policosanol)
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	10 mg
Presentación:	Estuche por 2 blísteres de PVC/AL con 20 tabletas revestidas cada uno. Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas revestidas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CNIC), LA HABANA, CUBA.
Fabricante, país:	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) SOLMED, PLANTA 1, LA HABANA, CUBA. (Fabricante del producto terminado) HUBEI CHINA-CUBA BIOPHAMACEUTICAL Co., LTD, HUBEI, REPÚBLICA POPULAR CHINA. (Acondicionador del envase primario)
Número de Registro Sanitario:	M-17-135-C10
Fecha de Inscripción:	29 de septiembre de 2017.
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Policosanol	10,0 mg
Lactosa monohidratada	105,80 mg
Sacarosa	9,5 mg
Plazo de validez:	60 meses
Condiciones de almacenamiento:	No requiere condiciones especiales de almacenamiento.

Indicaciones terapéuticas:

El policosanol debe indicarse como terapia hipocolesterolemizante en pacientes con hipercolesterolemia (HC) tipo II (subtipos IIa (HC primaria) y IIb. De igual forma, puede prescribirse a aquellos pacientes hipercolesterolémicos con diabetes mellitus tipo 2 o no insulino dependiente cuya hipercolesterolemia cumpla con las características mencionadas. El tratamiento debe prescribirse cuando la dieta sola sea insuficiente para controlar los niveles séricos de colesterol total y del transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). Por ello, antes de ser indicado el uso de este producto, deberán descartarse otras causas de HC, tales como, diabetes mal controlada, síndrome nefrótico, hipotiroidismo o enfermedad hepática activa.

Como agente antiagregante plaquetario.

Ha sido demostrado que el policosanol administrado a dosis de 5-10 mg/d durante 3 años, redujo los eventos coronarios, cardiovasculares, cerebrovasculares, el total de eventos adversos severos y la mortalidad total respecto al placebo en ancianos. También ha sido demostrado que en pacientes de edad media redujo los eventos vasculares y las

hospitalizaciones por todas las causas respecto al grupo control. Por ello, el policosanol puede ser indicado en la prevención de estas patologías.

La dosis de 10 ó 20 mg han mostrado beneficios colaterales adicionales en el manejo de pacientes con claudicación intermitente. También ha sido demostrado que la combinación policosanol 20 mg/d + ASA (125 mg/d) mejora la recuperación neurológica en pacientes que han sufrido un ictus isquémico y puede resultar útil en la prevención de eventos recurrentes.

Uso en Geriatría: Teniendo en cuenta no solo la excelente seguridad del policosanol, sino que sus beneficios clínicos en la reducción del riesgo a padecer eventos vasculares han sido demostrados en pacientes ≥ 60 años, esta población es tributaria del tratamiento con el producto.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

Contiene lactosa, no administrar a pacientes con intolerancia a la lactosa. Contiene sacarosa, no administrar en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción a la glucosa o galactosa o deficiencia de sacarosa isomaltasa.

Precauciones:

Uso pediátrico. El policosanol resultó eficaz, seguro y bien tolerado en pacientes con edades comprendidas entre 11 y 19 años. Sin embargo, hasta el presente, la eficacia y seguridad del tratamiento con policosanol en menores de 11 años no han sido establecidas, razón por la cual no se recomienda su uso en estos casos.

Embarazo: Aunque el policosanol no induce efectos teratogénicos en animales, y no afecta la fertilidad y reproducción, el tratamiento se contraindica en mujeres embarazadas, teniendo en cuenta que el colesterol y sus productos metabólicos se requieren para un adecuado desarrollo fetal. Ya que la HC y la aterosclerosis son enfermedades crónicas, la suspensión de la terapia reductora del colesterol por 9 meses no se considera un factor de riesgo coronario adicional.

Lactancia: Se desconoce si algún metabolito es excretado por la leche materna, por lo cual la terapia debe ser descontinuada durante la lactancia.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El producto no presenta advertencias especiales.

Efectos indeseables:

Hasta el presente no han sido declarados.

Posología y método de administración:

La dosis inicial recomendada es una tableta de 5 mg. En casos de HC severa se recomienda 10 mg como dosis de ataque. Casos refractarios y/o alto riesgo coronario pueden requerir una dosis de 20 mg/d, la cual representa la dosis máxima recomendada.

Se recomienda ingerir la dosis indicada en el horario de la comida, ya que durante la noche la síntesis del colesterol se encuentra incrementada. Durante la terapia con policosanol los pacientes deben mantener las condiciones de dieta, tal y como se establece en toda terapia hipolipemiante.

Como antiagregante plaquetario se recomienda el uso diario de dosis de 10 ó 20 mg/d, preferiblemente en el desayuno, debido a que en este horario la agregación plaquetaria se encuentra incrementada.

La excreción renal es despreciable, por lo cual no se requieren modificaciones sustanciales de la dosificación en pacientes con HC-II que presentan concomitantemente trastornos renales.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Estudios experimentales no han mostrado interacciones farmacológicas o farmacocinéticas entre el policosanol y otras drogas, con excepción de un sinergismo entre la acción antiagregante/antitrombótica del policosanol y la aspirina en diferentes modelos experimentales y en estudios clínicos.

Un solo estudio de largo plazo en ancianos evaluó los efectos de la terapia conjunta con policosanol y β-bloqueadores, el cual demostró la eficacia del policosanol en pacientes consumidores de β-bloqueadores. En el grupo que consumió β-bloqueadores + policosanol se detectó además un descenso moderado, pero significativo, de la presión arterial respecto al que consumió β-bloqueadores + placebo, no asociado a reportes o límites de hipotensión. En el grupo que recibió β-bloqueadores + policosanol no se detectó aumento de experiencias adversas (EA) respecto al que consumió β-bloqueadores + placebo.

Aunque no se han desarrollado otros estudios clínicos específicos para evaluar interacciones medicamentosas entre el policosanol y otros medicamentos, tanto en ensayos de corto como de largo plazo y en grandes estudios de Vigilancia Farmacológica, el policosanol ha sido consumido junto a antagonistas del calcio; β-bloqueadores; inhibidores de la IECA; meprobamato; diuréticos; nitroderivados vasodilatadores; antinflamatorios no esteroidales; ansiolíticos; antidepresivos; neurolépticos; hipoglicemiantes orales; digoxina; derivados cumarínicos; entre otras; sin evidencias de interacciones clínicamente relevantes. Ello ha sido corroborado por la baja frecuencia de reporte de efectos adversos durante los estudios de Vigilancia Farmacológica.

Uso en Embarazo y lactancia:

No usar durante el embarazo o la lactancia (véase Precauciones).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Hasta el presente no han sido declarados.

Sobredosis:

Dosis únicas de policosanol de hasta 1 g/día han sido ingeridas por voluntarios sanos, sin que se hayan producido reacciones adversas a la medicación, lo que indica que han sido muy bien toleradas.

Hasta la fecha, no se han reportado casos de sobredosis.

En caso hipotético de producirse, sólo se recomienda lavado gástrico.

Propiedades farmacodinámicas:

El policosanol inhibe la síntesis de colesterol en una etapa anterior a la formación del mevalonato, mediante la regulación de la HMGCoA reductasa. Además, el policosanol aumenta el procesamiento receptor-dependiente, y por consiguiente el aclaramiento plasmático de LDL-C, reduciendo consecuentemente sus cifras séricas. El hecho de que el policosanol regule, y no inhiba directamente la actividad de la HMGCoA reductasa, ha sido planteado como una ventaja para su seguridad.

Efecto hipolipemiante

El efecto hipolipemiante del policosanol ha sido investigado en estudios clínicos de corto y largo plazo en pacientes con HC tipo II, la mayoría controlados, aleatorizados, a doble ciegas, controlados con placebo o tratamientos de referencia, y también en estudios abiertos. Estos estudios han incluido una primera etapa de dieta hipolipemiante para establecer las condiciones basales, y similares condiciones dietéticas se han recomendado durante el curso ulterior de los estudios**.**

La eficacia del policosanol se ha investigado en diferentes poblaciones que han incluido sujetos con CT normal o limítrofe (<5.9 mol/L), con HC Tipo II ó con diabetes Tipo 2.

Además, se han desarrollado estudios en poblaciones especiales, como mujeres postmenopáusicas, ancianos, con HC e hipertensión concomitante, y con HC y afectaciones hepáticas.

La variable primaria de eficacia ha sido la reducción de las cifras de LDL-C y en algunos estudios los descensos de CT también han sido variable primaria. El resto de las variables del perfil lipídico han sido variables secundarias.

El policosanol (5 – 20 mg/d) ha reducido las cifras de LDL-C y CT, generalmente aumenta las del colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), reduce los cocientes CT/HDL-C y LDL-C/HDL-C, mientras no modifica los triglicéridos (TG). Los efectos reductores del colesterol se manifiestan a partir de las 6-8 semanas de tratamiento, son reversibles tras la suspensión del tratamiento, sin producir efectos de rebote, e incluso algún efecto se mantiene tras 4 semanas de lavado. Además, el efecto es persistente, e incluso mejorado, tras terapia a largo plazo.

El policosanol (5 – 20 mg/d) reduce las cifras de LDL-C y CT de modo dependiente de las dosis, pero no linealmente. Dosis inferiores a 5 mg/d no son efectivas, dosis superiores a 20 mg/d no producen reducciones mayores, de modo que el efecto máximo, reducciones de LDL-C de un 30%, se logra con 20 mg/d.

Los estudios controlados con placebo han mostrado que administrado por corto plazo (8 – 12 semanas) a su dosis menor (5 mg/d) el policosanol redujo las LDL-C (13.4% - 17.7%) y el CT (10.0% - 13.1%), y aumentó las HDL-C hasta un 8.8%. A 10 mg/d, el policosanol redujo las LDL-C (20.2% – 23.2%) y el CT (14.2% - 16.4%), y aumentó las HDL-C hasta un 28.9%. El policosanol a 20 mg/d (2 - 6 meses) redujo las LDL-C (26.1% - 37.8%) y el CT (15.6% - 23.9%), aumentando las HDL-C hasta un 39.4%.

Los estudios de largo plazo han mostrado que el policosanol ha disminuido las cifras de LDL-C y TC desde el primer chequeo y los descensos se han mantenido, e incluso acentuado, tras largo plazo de terapia.

Con 5 mg/d el policosanol redujo las LDL-C y el CT hasta un 23.7% y un 15.3%, respectivamente, y con 10 mg/d hasta un 27.5% y un 18.3%, respectivamente, aumentando HDL-C hasta un 25.9%. Con todas las dosis redujo persistentemente los cocientes LDL-C/HDL-C y TC/HDL-C, sin cambiar los TG.

En resumen, el policosanol (5 - 20 mg/d) reduce efectivamente, de modo dosis-dependiente, los niveles séricos de LDL-C y CT. Con 20 mg/d, el policosanol alcanza el efecto máximo, consistente en una reducción de LDL-C de aproximadamente un 30%, mientras a 10 mg/d reduce las LDL-C entre 20 y 25% en los primeros 6 meses de terapia. El efecto persiste e incluso mejora ligeramente tras terapia a largo plazo. El policosanol generalmente aumenta la HDL-C (5%-30%). La reducción combinada de LDL y CT, junto al aumento de HDL-C, causa una reducción de los índices aterogénicos. Los efectos sobre TG son generalmente nulos o marginales

Inhibición de la agregación plaquetaria

El policosanol reduce la AP inducida con ácido araquidónico (AA), colágeno, epinefrina y difosfato de adenosina (ADP) en voluntarios sanos y en pacientes con HC o diabetes tipo 2, efecto relacionado con la reducción de los niveles séricos de tromboxano A_2 (TXA_2) y el aumento, o al menos no cambio, de los de prostaciclina (PgI_2). A dosis recomendadas para disminuir el colesterol (10 y 20 mg/d) el policosanol inhibe la agregación AP sin afectar la coagulación.

Estudios clínicos de los efectos sobre la oxidación de la LDL

Además de los estudios experimentales que muestran el policosanol previene la PL, estudios clínicos aleatorizados han mostrado este efecto en voluntarios sanos pacientes con HC Tipo II diabéticos Tipo 2. Así, el policosanol a 5 y 10 mg/d durante 8-12 semanas inhibe la PL de las LDL.

Efectos sobre los marcadores funcionales en la claudicación intermitente

El policosanol (10 - 20 mg/d) administrado por 10 semanas - 6 meses ha aumentado las distancias de claudicación inicial (DIC) y absoluta (DAC), y ha mejorado los síntomas de los miembros inferiores en pacientes con claudicación intermitente. Un estudio de largo plazo (2 años) mostró que el efecto del policosanol 20 mg/d sobre DIC y DAC no solo persistió, sino que aumentó a largo plazo, mejorando los síntomas y aumentando los valores del índice de presión sistólica pierna/brazo.

Efectos sobre la recuperación neurológica en pacientes con ictus isquémico

La terapia combinada policosanol (20 mg/día) + aspirina (125 mg/día) administrada durante 6 meses a pacientes que han sufrido un ictus isquémico mejoró su recuperación neurológica y redujo la agregación plaquetaria, las cifras séricas de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), de colesterol total (CT), de células endoteliales circulantes y de marcadores de peroxidación lipídica y oxidación proteica con respecto a los grupos tratados solo con aspirina, efectos que persisten tras 1 año de tratamiento. Consistentemente, un estudio abierto a largo plazo (5 años) en similar población demostró que la terapia con AAS (125 mg/día) + policosanol (20 mg/día) mejoró la recuperación neurológica y redujo las cifras séricas de CT. Tales datos sustentan que en pacientes que sufren un ictus isquémico la terapia policosanol + aspirina produce beneficios adicionales a la terapia convencional y puede resultar útil en la prevención de eventos recurrentes.

Beneficios Adicionales

Algunos estudios han evaluado los efectos del policosanol sobre otros indicadores. Así, el policosanol administrado a 5 y 10 mg/d por corto término ó a 20 mg/d por 1 año a poblaciones con factores de riesgo aterosclerótico mejoró la capacidad de los sujetos para realizar actividades físicas sin experimentar síntomas de afectación cardiovascular (dolor en el pecho, disnea, palpitaciones o fatiga).

Estudios en mujeres posmenopáusicas, quienes experimentan diversos síntomas disfuncionales, y en pacientes claudicantes, mostraron que el policosanol mejoró la percepción de salud respecto al placebo.

Ensayos aleatorizados y a doble ciegas a mediano y largo plazo en mujeres post menopáusicas, ancianos, y pacientes con múltiples factores de riesgo han mostrado que la frecuencia de pacientes tratados que sufrieron EA severos (EAS), definidos como los que condujeron a la hospitalización y/o la muerte, fue mayor en los grupos placebo que en los tratados con policosanol.

Un estudio de vigilancia post-mercadeo (VPM) en 6611 sujetos de mediana edad (3602 tratados, 3009 controles) seguidos durante 5 años mostró que la frecuencia de hospitalización en el grupo policosanol (271, 7.5%) fue menor que en el control (310, 10.3%) y lo mismo sucedió con los casos que requirieron atención en cuidados especiales (35, 0.97% en policosanol *versus* 48, 1.6% en el control).

Un estudio de prevención mostró que el policosanol (5 – 10 mg/d) administrado por 3 años a 1470 ancianos hipercolesterolémicos disminuyó el riesgo del primer EAS de 83 EAS ocurridos en el placebo a 26 EAS en el grupo tratado (riesgo relativo 0.29, 95 % CI (0.19 – 0.45).

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El policosanol es una mezcla de alcoholes alifáticos primarios purificada de la cera de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum, L*.) cuyo componente fundamental es el octacosanol (C28), seguido de triacontanol (C30) y hexacosanol (C26), mientras que otros alcoholes (C24, C27, C29, C32, C34) están en menores proporciones. Teniendo en cuenta que el policosanol es una mezcla, la mayor información obtenida de su absorción, distribución, metabolismo y excreción, se ha obtenido utilizando el octacosanol, alcohol más

abundante dentro de la composición del policosanol y que reproduce parte de sus efectos farmacológicos, como subrogado de su estudio farmacocinético. Tras su administración oral se produce una rápida absorción que en diversas especies animales alcanza picos máximos plasmáticos a los 30 minutos, si bien en el hombre se detectan dos picos, uno a la hora y otro a las 2 horas de la administración. Existen evidencias que en el hígado se produce un efecto de primer paso, siendo el órgano en el cual se concentra la mayor cantidad de radiactividad tras el tratamiento con dosis únicas de [^{3}H]-octacosanol, manteniéndose los niveles hepáticos por encima de los plasmáticos, lo cual contribuye a una biodisponibilidad sistémica menor, pero más selectiva en el hígado, órgano clave de la biosíntesis y metabolismo del colesterol. El metabolismo hepático del octacosanol incluye la conversión de los alcoholes en sus ácidos relacionados, conversión descrita por otros autores para compuestos de menor largo de cadena, los que continúan las vías metabólicas de los ácidos grasos. La ruta fundamental de excreción es fecal, y la urinaria es despreciable.

Estudios experimentales revelan que el policosanol no interactúa con el sistema enzimático Cit P450 por lo cual la posibilidad de interacciones farmacocinéticas con medicamentos cuyo metabolismo incluya esta vía, una de las más frecuentes, es poco probable.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Ingiérase la dosis prescripta en el horario indicado según se describe en el acápite posología. Este producto no requiere condiciones especiales para su manipulación, almacenamiento y destrucción.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 29 de septiembre de 2017.