

de la radioactividad administrada se recuperaron en heces y orina, respectivamente, tras un periodo 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 y 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 HFH o sitosterolemia.

No se recomienda el uso en menores de 10 años de edad.

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 en 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 y Advertencias).

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 letal 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.

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 con el C.I.A.T., al Tel.: 1722.

Presentación

Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



LAZAR S.A.
Blvr. Artigas 1159
Tel.: 2708 8494
MONTEVIDEO

ZETAVIM® 10 mg

EZETIMIBE



Comprimidos

Fórmula

Cada comprimido contiene:

Ezetimibe 10 mg

Excipientes c.s.p. 1 comprimido.

Acción terapéutica

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

Indicaciones

Hipercolesterolemia primaria:

Ezetimibe, administrado de forma concomitante con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina), está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar), que no están controlados adecuadamente con una estatina sola. Ezetimibe en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera.

Prevención de acontecimientos cardiovasculares:

Ezetimibe está indicado para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA), estén o no previamente tratados con una estatina.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFH):

Ezetimibe, administrado de forma concomitante con una estatina, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con HFH. Estos pacientes pueden recibir también otros tratamientos complementarios (por ejemplo, aféresis de las LDL).

Posología y administración

Uso oral

El paciente debe estar sometido a una dieta hipolipemiente adecuada y debe continuar con la misma durante el tratamiento con ZETAVIM.

La dosis recomendada de ZETAVIM es 10 mg una vez por día, utilizado solo o en combinación con una estatina.

ZETAVIM puede administrarse en cualquier momento del día, con o sin los alimentos.

Aclaración: La ranura de los comprimidos no debe ser usada a los efectos de subdividir la dosis sino para facilitar la deglución si es necesario.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación.

El uso de Ezetimibe está contraindicado en pacientes con disfunción hepática moderada o grave y el uso concomitante con estatinas en pacientes con hepatopatía activa de causa no definida con elevación de las enzimas hepáticas.

El uso de Ezetimibe asociado a estatinas está contraindicado en embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias

Cuando ZETAVIM 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 ($\approx 3 \times$ el límite superior normal (LSN)). 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 ZETAVIM en estos pacientes.

Fibratos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZETAVIM 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 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 citocromo P450 (1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 ó N-acetiltransferasa).

El Ezetimibe no tuvo efectos sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (Ethinilestradiol y Levonorgestrel), glicipizida, 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.

El uso concomitante de Ezetimibe en pacientes medicados con ciclosporina debe realizarse con precaución. En pacientes anticoagulados con warfarina el uso de Ezetimibe puede alterar los valores de INR.

Anticídios: La administración concomitante de anticídios 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. Colestramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó el AUC promedio del Ezetimibe total (Ezetimibe e 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 y 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 coleditiasis. 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 vertebral, fusión de las vértebras caudales, reducción en el número de vértebras caudales).

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. El Ezetimibe se clasifica como categoría C, por lo cual su uso durante el embarazo solo se justifica si el beneficio justifica el riesgo para el feto.

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 ZETAVIM no debe administrarse a las mujeres durante la lactancia a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo 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 solo 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 comunidad 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 ($\geq 1\%$, $> 10\%$) 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 (GPT), incremento de AST (TGO), mialgia.

Valores de laboratorio: En estudios clínicos controlados con monoterapia la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST 3 X VSN, 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 colestasis y retornaron a los valores basales después de interrumpido el tratamiento o con la continuación del mismo.

Los aumentos clínicamente importantes de CPK ($\geq 10 \times$ 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. En la experiencia postmarketing se ha notificado: anafilaxia, angioedema, rash, artralgia, mialgia, aumento de la CPK, miopatía y rhabdomiclisis (más raramente), aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, trombocitopenia, pancreatitis, náuseas, coleditiasis, colestistitis.

Acción farmacológica

ZETAVIM 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] y fibratos). El Ezetimibe se localiza en el borde en cepillo 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 de 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 hipercolesterolémicos 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 del colesterol complementaria. 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 la 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 mortalidad 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 ^3H -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 absorbe extensamente a un glucurónido fenólico (Ezetimibe-glucurónido) farmacológicamente activo. La concentración plasmática máxima promedio (C_{max}) 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 II). 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 ^3H -Ezetimibe (20 mg) a sujetos humanos, el Ezetimibe total dio cuenta de aproximadamente el 93% de la radioactividad total del plasma. Aproximadamente el 78% y el 11%