

ZETIA® 10 mg TABLETAS
(Ezetimiba)**I. CLASE TERAPÉUTICA**

ZETIA (ezetimiba) está en una clase de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y esteroides de plantas relacionadas.

II. INDICACIONES***Hipercolesterolemia primaria***

ZETIA, administrado con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) o solo, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para reducir las concentraciones elevadas de colesterol total elevado (C-total), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG), y para aumentar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar y no familiar heterocigótica).

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)

ZETIA, administrado con una estatina, está indicado para la reducción de los niveles elevados de C-total y C-LDL en los pacientes con HFHo. Los pacientes también pueden recibir tratamientos complementarios (por ejemplo; aféresis de LDL).

Sitosterolemia Homocigótica (fitosterolemia)

ZETIA, está indicado para la reducción de los niveles de sitosterol y campesterol elevados en pacientes con sitosterolemia familiar homocigótica.

III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El paciente debe estar en una dieta adecuada baja en lípidos y debe continuar en esta dieta durante el tratamiento con ZETIA.

La dosis recomendada de ZETIA es de 10 mg una vez al día, solo o con una estatina. ZETIA puede administrarse en cualquier momento del día, con o sin comida.

Uso en ancianos

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad.

Uso en pacientes pediátricos

El Tratamiento con ZETIA no es recomendado en pacientes menores de 18 años.

Coadministración con secuestradores de ácidos biliares

La administración de ZETIA debería ocurrir ya sea ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrador de ácidos biliares.

IV. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

Pacientes con insuficiencia hepática.

Cuando ZETIA se va a administrar con una estatina, por favor remítase al prospecto de esa estatina en particular.

V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Cuando ZETIA se va a administrar con una estatina, por favor remítase al prospecto de esa estatina en particular.

Se debe tener precaución en pacientes con disfunción hepática.

Este producto no debe ser administrado en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Enzimas hepáticas

En los ensayos controlados de coadministración en pacientes que reciben ZETIA con una estatina, han observado elevaciones consecutivas de transaminasas (≥ 3 X el límite superior normal [LSN]). Cuando ZETIA está co-administrado con una estatina, se deben realizar pruebas de función hepática al inicio del tratamiento y de acuerdo con las recomendaciones de la estatina. (Ver IX. EFECTOS ADVERSOS).

En un estudio clínico controlado en el que más de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron asignados al azar para recibir 10 mg ZETIA combinado con simvastatina 20 mg al día (n=4650) o placebo (n=4620) (mediana período de seguimiento 4,9 años), la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3 x LSN) fue de 0,7% para ZETIA combinado con simvastatina y de 0,6% para el placebo. (Ver IX. EFECTOS ADVERSOS).

Músculo Esquelético

En los ensayos clínicos, no hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociada a ZETIA en comparación con el grupo de control correspondiente (placebo o estatina sola). Sin embargo, miopatía y rabdomiólisis son reacciones adversas conocidas para estatinas y otros fármacos hipolipemiantes. En los ensayos clínicos, la incidencia de CPK > 10 X LSN fue 0,2% para ZETIA vs 0,1% para el placebo, y 0,1% para ZETIA coadministrado con una estatina vs 0,4% para las estatinas solas.

En la experiencia postcomercialización con ZETIA, casos de miopatía y rabdomiólisis se han reportado independientemente de la causalidad. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis estaban tomando una estatina antes de iniciar ZETIA. Sin embargo, rabdomiolisis ha sido reportado muy raramente con monoterapia de ZETIA y muy rara vez con la adición de ZETIA a los agentes que se sabe que se asocia con mayor riesgo de rabdomiólisis. Todos los pacientes que inician el tratamiento con ZETIA deben ser advertidos del riesgo de miopatía y deben reportar de inmediato cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad. ZETIA y cualquier estatina que el paciente está tomando concomitantemente deben suspenderse inmediatamente si se diagnostica miopatía o sospecha. El nivel de presencia de estos síntomas y una creatina fosfoquinasa (CPK) > 10 veces el LSN indica miopatía.

En un ensayo clínico en el que participaron más de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron asignados al azar para recibir 10 mg de ZETIA combinado con simvastatina 20 mg al día (n=4650) o placebo (n=4620) (mediana de seguimiento de 4,9 años), la incidencia de miopatía / rabdomiólisis fue de 0,2% para ZETIA combinado con simvastatina y de 0,1% para el placebo. (Ver IX. EFECTOS ADVERSOS).

Fibratos

La coadministración de ezetimiba con fibratos no ha sido estudiada. Por lo tanto, no es recomendada la coadministración de ZETIA con fibratos. (Ver VIII. INTERACCIONES).

Ciclosporina

Se debe tener precaución al iniciar ezetimiba en combinación con ciclosporina. Concentraciones de ciclosporina deben ser controlados en pacientes que reciben ZETIA y ciclosporina. (Ver VIII. INTERACCIONES).

Anticoagulantes

Si ZETIA es añadido a la warfarina, otra cumarina anticoagulante, o fluindiona, el Ratio Internacional Normalizado (INR) debe ser monitoreado apropiadamente. (Ver VIII. INTERACCIONES).

VI. EMBARAZO

No administre durante el embarazo o si se sospecha su existencia a menos que el balance riesgo/beneficio sea favorable.

No hay datos clínicos disponibles de embarazos expuestos. Los estudios en animales de ezetimiba administrado solo, no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Cuando ezetimiba fue dado con lovastatina, simvastatina, pravastatina o atorvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios de desarrollo embriofetal en ratas embarazadas. En conejas embarazadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas.

Cuando ezetimiba se va a administrar con una estatina, por favor remítase al prospecto de esa estatina en particular.

VII. LACTANCIA

Los estudios en ratas han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche. No se sabe si ezetimiba se excreta en la leche materna humana, por lo tanto, ZETIA no debe utilizarse en madres lactantes a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el lactante.

VIII. INTERACCIONES

En estudios preclínicos, se ha demostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No han sido observadas interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimiba y medicamentos que son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o N-acetiltransferasa.

La ezetimiba no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida o midazolam durante la administración concomitante. Cimetidina, coadministrado con ezetimiba, no tuvo ningún efecto sobre la biodisponibilidad de ezetimiba.

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba pero no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad de ezetimiba. Esta disminución de la velocidad de absorción no se considera clínicamente significativa.

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva promedio de ezetimiba total (ezetimiba + glucurónido de ezetimiba) aproximadamente 55%. La reducción adicional de LDL-C debido a la adición de ezetimiba a colestiramina puede disminuir por esta interacción.

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes post trasplante renal con aclaramiento de creatinina >50 mL/min en una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba aumentó en 3,4 veces (rango 2,3 a 7,9 veces) el ABC promedio de ezetimiba total en comparación con una población control sana de otro estudio (n=17). En otro estudio, un paciente de trasplante renal con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 13,2 ml / min / 1,73 m²) que estaba recibiendo múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina, demostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total en comparación con controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos períodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba por 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el Día 7 resultaron en un aumento medio del 15% del ABC de ciclosporina (rango del 10% de disminución a 51% de incremento) en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola (ver V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

Fibratos: La coadministración de ezetimiba con fibratos no ha sido estudiada. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, lo que lleva a la colelitiasis. En un estudio preclínico en perros, ezetimiba aumentó el colesterol en la bilis de la vesícula biliar. Aunque la relevancia de este hallazgo preclínico para los seres humanos es desconocida, no se recomienda la administración conjunta de ZETIA con fibratos hasta que se estudia su uso en pacientes.

Fenofibrato: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato incrementó las concentraciones totales de ezetimiba aproximadamente 1,5 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo.

Gemfibrozilo: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozilo aumentó las concentraciones totales de ezetimiba aproximadamente 1,7 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo. No se dispone de datos clínicos.

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

Anticoagulantes: La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y tiempo de protrombina en un estudio de doce hombres adultos sanos. Ha habido informes postcomercialización de Ratio Internacional Normalizado incrementado en pacientes que recibieron ZETIA con warfarina o

fluindiona. La mayoría de estos pacientes también recibieron otros medicamentos (Ver V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

IX. EFECTOS ADVERSOS

Estudios clínicos de hasta 112 semanas de duración en los cuales fue administrado ZETIA 10 mg diariamente solo (n=2396), con una estatina (n=11308), o con fenofibrato (n=185), los pacientes demostraron: ZETIA fue generalmente bien tolerado, las reacciones adversas fueron generalmente leves y pasajeras, la incidencia general de efectos adversos comunicados sobre ZETIA fue similar a la reportada con el placebo, y la tasa de interrupción debido a eventos adversos fue comparable entre ZETIA y el placebo.

Los siguientes efectos adversos comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); relacionados con el fármaco fueron reportados en pacientes que tomaron ZETIA solo (n=2396) y con una incidencia mayor que el placebo (n=1159), o que en pacientes que tomaron ZETIA coadministrado con una estatina (n = 11.308), y en un mayor incidencia de estatina administrada sola (n=9361).

ZETIA administra solo:

Investigación:

Poco frecuentes: incremento de ALT y/o AST; incremento de CPK en sangre; incremento de gammaglutamiltransferasa; pruebas de función hepática anormales.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: tos.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dolor abdominal; diarrea; flatulencia.

Poco frecuentes: dispepsia; enfermedad de reflujo gastroesofágico; náusea; vómito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuentes: artralgia; espasmos musculares; dolor de cuello.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Poco frecuentes: disminución del apetito.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: sofocos; hipertensión.

Trastornos generales y del sitio de administración:

Frecuentes: fatiga.

Poco frecuentes: dolor de pecho; dolor.

ZETIA coadministrado con una estatina:

Investigación:

Frecuentes: incremento de ALT y/o AST.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: dolor de cabeza.

Poco frecuentes: parestesia.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: sequedad de boca; gastritis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: prurito; erupción; urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: mialgia.

Poco frecuentes: dolor de espalda; debilidad muscular; dolor en las extremidades.

Trastornos generales y del sitio de administración:

Poco frecuentes: astenia; edema periférico

Los pacientes con enfermedad renal crónica

En el Estudio de Corazón y Protección Renal (SHARP), participaron más de 9.000 pacientes tratados con una combinación de dosis fija de la ZETIA de 10 mg con simvastatina 20 mg al día (n=4650) o placebo (n=4620), los perfiles de seguridad fueron comparables durante un período de seguimiento medio de 4,9 años. En este ensayo, se registraron eventos adversos graves únicos y abandonos debido a eventos adversos. Las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron comparables (10,4% en los pacientes tratados con ZETIA combina con simvastatina, un 9,8% en los pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0,2% en los pacientes tratados con ZETIA combinado

con simvastatina y de 0,1% en los pacientes tratados con placebo. Elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3 veces el LSN) se produjeron en el 0,7% de los pacientes tratados con ZETIA combinado con simvastatina en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con placebo. (Ver V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS.) En este ensayo, no hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de eventos adversos específicos previos, incluyendo el cáncer (9,4% para ZETIA combinado con simvastatina, 9,5% para placebo), la hepatitis, la colecistectomía o complicaciones de cálculos biliares o pancreatitis.

Valores de laboratorio

En los ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de transaminasas sericas (ALT y/o AST \geq 3 X LSN, consecutivas) fue similar entre ZETIA (0,5%) y placebo (0,3%). En los ensayos de coadministración, la incidencia fue del 1,3% para los pacientes tratados con ZETIA coadministrado con una estatina y un 0,4% para los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y regresaron a la línea de base después de la interrupción de la terapia o con el tratamiento continuado. (Ver V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS.)

Elevaciones clínicamente importantes de CPK (\geq 10 X LSN) en pacientes tratados con ZETIA administrado solo o coadministrado con una estatina fueron similares a elevaciones observadas con placebo o estatina administrada sola, respectivamente.

Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han reportado en la experiencia postcomercialización, independientemente de la evaluación de causalidad:

Sangre y del sistema linfático: trombocitopenia.

Trastornos del sistema nervioso: mareos; parestesia.

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis; estreñimiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia; miopatía/rabdomiólisis (Ver V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS)

Trastornos generales y del sitio de administración: astenia

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis; colelitiasis; colecistitis.

Trastornos psiquiátricos: depresión.

X. SOBREDOSIS

En estudios clínicos, la administración de ezetimiba, 50 mg/día a 15 sujetos sanos de hasta 14 días, 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un máximo de 56 días, y 40 mg / día a 27 pacientes con sitosterolemia homocigotos para 26 semanas, fue generalmente bien tolerado.

Se han reportado pocos casos de sobredosis con ZETIA; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Experiencias adversas reportadas no han sido graves. En caso de una sobredosis, deben emplearse medidas sintomáticas y de apoyo.

XI. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

No almacenar por encima de 30 °C (86°F). Almacenar en el envase original.

XII. INFORMACIÓN LOCAL

Zetia 10 mg Tabletas. E.F.33.319/11.

