

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
EZETROL® COMPRIMIDOS 10 MG  
(EZETIMIBA)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
DEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

26 MAR 2014

N° Ref.: MT425341/13  
N° Registro: F-13215/13  
Firma Profesional: *[Firma]*

### I. CLASE TERAPÉUTICA

EZETROL (ezetimiba) pertenece a una nueva clase de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de esteroides vegetales relacionados.

### II. INDICACIONES

#### **Hipercolesterolemia Primaria**

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

EZETROL, administrado en una combinación con fenofibrato, está indicado como terapia adjunta a la dieta para la reducción del C-total elevado, C-LDL, Apo B, y del no-C-HDL en pacientes con hiperlipidemia mixta.

#### **Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo)**

EZETROL, administrado con una estatina atorvastatina y simvastatina, está indicado para disminuir las concentraciones elevadas de C-total y de C-LDL en los pacientes con HFHo. Los pacientes pueden recibir también tratamientos adyuvantes (por ej. aféresis de LDL).

#### **Sitosterolemia Homocigota (Fitosterolemia)**

EZETROL está indicado como tratamiento adjunto a la dieta para disminuir las concentraciones elevadas de sitosterol y campesterol en los pacientes con sitosterolemia familiar homocigota.

#### **~~Prevención de eventos cardiovasculares mayores en la Enfermedad Renal Crónica~~**

~~EZETROL, administrado conjuntamente con simvastatina, está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica.~~

### III. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

El paciente debe estar bajo una dieta apropiada que reduzca los lípidos y debe continuar bajo esta dieta durante el tratamiento con EZETROL.

La dosis recomendada de EZETROL es de 10 mg una vez al día, solo, con una estatina, o con fenofibrato. EZETROL puede ser administrado a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

#### **Uso en Deterioro Renal / Enfermedad Renal Crónica**

##### **Monoterapia**

No se requiere ajustar la dosis de EZETROL en los pacientes con deterioro renal.

##### **Terapia Combinada con Simvastatina**

En pacientes con deterioro renal leve (TFG estimada  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), no se requiere ajustar la dosis de EZETROL o simvastatina. En los pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, la dosis de EZETROL es de 10 mg y la dosis de simvastatina es de 20 mg una vez al día por

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

la noche. En estos pacientes, el uso de dosis altas de simvastatina debería ser estrechamente monitorizado. (Ver V. PRECAUCIONES).

#### **Uso en Pacientes de Edad Avanzada**

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

#### **Uso en Pacientes Pediátricos**

Niños y adolescentes  $\geq 10$  6 años: No se requiere ajuste de dosis.

**El inicio del tratamiento debe realizarse bajo la supervisión de un especialista.**

**Niños y adolescentes de 10 años o mayores (estado puberal: varón: Escala de Tanner II o superior; mujer: al menos un año después de la primera menstruación): No se precisa ajuste de dosis. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes (entre 10 y 17 años de edad) es, sin embargo, limitada.**

**Cuando Ezetrol se administra junto con una estatina en niños, deben consultarse las instrucciones posológicas de la estatina.**

Niños menores de 10 6 años: no se recomienda el tratamiento con EZETROL.

#### **Uso en Deterioro Hepático**

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9). (Ver V. PRECAUCIONES).

#### **Coadministración con secuestradores de ácidos biliares**

La administración de EZETROL debe ocurrir ya sea 2 horas o más antes, ó 4 horas o más después de la administración de un secuestrador de ácidos biliares.

## IV. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

La combinación de EZETROL con una estatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa o con elevaciones persistentes inexplicadas en las transaminasas séricas.

Todas las estatinas están contraindicadas en embarazo y lactancia.

Cuando se administre EZETROL con una estatina o fenofibrato, por favor remitase al prospecto de ese medicamento en particular.

## V. PRECAUCIONES

Cuando se vaya a administrar EZETROL con una estatina o fenofibrato, por favor remitase al prospecto de ese medicamento en particular.

#### **Enzimas Hepáticas**

En ensayos controlados de coadministración en pacientes a los que se les administraron EZETROL y una estatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas ( $\geq 3$  veces el límite superior de la normal [LSN]). Cuando se administra EZETROL concomitantemente con una estatina, se deben realizar pruebas de función hepática al iniciar el tratamiento y de acuerdo con las recomendaciones sobre el empleo de la estatina. (Ver IX. EFECTOS COLATERALES).

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

En un estudio clínico controlado en el cual más de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron randomizados para recibir EZETROL 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg al día (n=4650) o placebo (n=4620) (período de seguimiento promedio de 4,9 años), la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ( $\geq 3$  veces el límite superior de la normal [LSN]) fue de 0,7% para EZETROL combinado con simvastatina y 0,6% para el placebo. (Ver IX. EFECTOS COLATERALES).

#### Músculo Esquelético

En estudios clínicos, no hubo exceso de miopatía o rabdomiolisis asociados con EZETROL comparado con el brazo relevante de control (placebo o estatina sola). Sin embargo, la miopatía y la rabdomiolisis son reacciones adversas conocidas de las estatinas y de los agentes reductores de lípidos. En estudios clínicos, la incidencia de CPK  $>10$  X LSN fue de 0,2% para EZETROL comparado con 0,1% para placebo, y 0,1% para EZETROL coadministrado con estatina comparado con 0,4% para estatina sola.

En experiencias postcomercialización con EZETROL sin tomar en cuenta la causalidad, se han reportado casos de miopatía y rabdomiolisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiolisis estaban tomando una estatina antes de iniciar el tratamiento con EZETROL. Sin embargo, la rabdomiolisis se ha reportado muy raramente en la monoterapia con EZETROL y muy raramente con la suma de EZETROL a la terapia con agentes que se sabe que están asociados a un riesgo mayor de rabdomiolisis. Todos los pacientes que empiezan la terapia con EZETROL deben ser advertidos del riesgo de miopatía y se les debe pedir que reporten prontamente cualquier dolor muscular inexplicado, debilidad o sensibilidad. EZETROL y cualquier estatina que el paciente esté tomando concomitantemente debe ser discontinuado inmediatamente si se diagnostica o se sospecha miopatía. La presencia de estos síntomas y los niveles mayores de 10 veces el límite superior normal de la fosfoquinasa creatina (CPK) señalan la existencia de miopatía.

En un estudio clínico en el cual más de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron randomizados para recibir EZETROL 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg al día (n=4650) o placebo (n=4620) (período de seguimiento promedio de 4,9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiolisis fue de 0,2% para EZETROL combinado con simvastatina y 0,1% para el placebo. (Ver X. EFECTOS COLATERALES).

#### Insuficiencia Hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la mayor exposición a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con EZETROL a estos pacientes.

#### Fibratos

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de ezetimiba coadministrado con fibratos distintos a fenofibrato, por lo que no se recomienda la coadministración de EZETROL y fibratos (distintos a fenofibrato) (ver IX. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

#### Fenofibrato

Si se sospecha colelitiasis en los pacientes que estén recibiendo EZETROL y fenofibrato, se indican estudios de la vesícula biliar y se debe considerar terapia alternativa para disminuir los lípidos (ver X. EFECTOS COLATERALES y el inserto en el empaque de fenofibrato).

#### Ciclosporina

Se debe tener cuidado al iniciar ezetimiba junto con ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben ser vigiladas en pacientes que estén recibiendo EZETROL con ciclosporina (ver IX. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

#### Anticoagulantes

Si se suma EZETROL a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, se debe monitorizar apropiadamente el rango internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés). (Ver IX. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

## VI. EMBARAZO

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

No hay datos clínicos sobre la administración de ezetimiba a mujeres embarazadas.

EZETROL deberá ser administrado durante el embarazo sólo si el beneficio justifica el riesgo para el feto. Cuando se vaya a administrar ezetimiba con una estatina, por favor remitase al folleto de esa estatina en particular.

#### VII. MADRES LACTANTES

Los estudios en ratas han mostrado que ezetimiba es excretado en la leche. No se sabe si también es excretado en la leche humana, por lo que no se debe administrar EZETROL a mujeres en periodo de lactancia, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el lactante.

#### VIII. USO PEDIÁTRICO

~~La seguridad y eficacia de EZETROL en pacientes de 6 a 10 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota o no familiar se ha evaluado en un ensayo clínico de 12 semanas controlado. Los niños tratados con EZETROL tuvieron un perfil de reacciones adversas similar a la de los pacientes adultos tratados con EZETROL. En este estudio, no hubo en general ningún efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual de los niños o las niñas. Sin embargo, los efectos de ezetimiba en el crecimiento y la maduración sexual no se han estudiado durante un periodo de tratamiento de más de 12 semanas (ver III. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN; X. EFECTOS COLATERALES).~~

La seguridad y eficacia de EZETROL coadministrado con simvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica se han evaluado en un ensayo clínico controlado en adolescentes varones (**escala de Tanner II o superior**) y en mujeres que tenían por lo menos un año después de la menarquia. Los pacientes adolescentes tratados con EZETROL y simvastatina en dosis superior a 40 mg / día tenían un perfil de reacciones adversas similar a la de los pacientes adultos tratados con EZETROL y simvastatina. En este estudio controlado, no hubo ningún efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en los adolescentes varones o mujeres, o ningún efecto en la duración del ciclo menstrual en las niñas. (Ver III. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN; X. EFECTOS COLATERALES). **Sin embargo, no se ha estudiado el efecto de ezetimiba sobre el crecimiento y la maduración sexual en periodos de tratamiento superiores a 33 semanas**

**No se ha estudiado la eficacia y seguridad de la administración de Ezetrol junto con dosis de simvastatina superiores a 40 mg al día en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años de edad.**

**No se ha estudiado la eficacia y seguridad de la administración de Ezetrol junto con simvastatina en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad. (Ver secciones 4.2 y 4.8).**

**No se ha estudiado la eficacia a largo plazo de la terapia con Ezetrol en pacientes menores de 17 años de edad para reducir la morbilidad y mortalidad en la edad adulta.**

#### IX. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Los estudios preclínicos han mostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450. No se ha observado interacción farmacocinética de importancia clínica entre ezetimiba y los medicamentos que se conocen ser metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4.

La coadministración de ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida o midazolam IV. La coadministración de cimetidina y ezetimiba no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad de ezetimiba.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

**Antiácidos:** La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto en la biodisponibilidad de ezetimiba. Esta disminución de la tasa de absorción de ezetimiba 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 en C-LDL por el agregado de ezetimiba a la colestiramina puede aminorarse por esta interacción.

**Ciclosporina:** En un estudio de ocho pacientes con trasplante renal con depuración de creatinina mayor de 50 mL/min bajo una dosificación estable de ciclosporina, una única dosis de 10 mg de ezetimiba aumentó 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 con trasplante renal e insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 13.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) que estaba recibiendo múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina, demostró una exposición a ezetimiba total 12 veces mayor que los controles. En un estudio alternado 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 resultó en un aumento promedio de 15% en el ABC de ciclosporina (un rango de 10% de disminución a 51% de aumento) comparado con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola (ver V. PRECAUCIONES).

Pacientes en tratamiento con ezetimiba y ciclosporina deberán ser cuidadosamente monitorizados.

**Fibratos:** La seguridad y eficacia de ezetimiba co-administrada con fenofibrato ha sido evaluada en un estudio clínico (ver X. EFECTOS COLATERALES); la co-administración de ezetimiba con otros fibratos no ha sido estudiada. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol con la bilis y producir así colelitiasis. En un estudio preclínico en perros, ezetimiba aumentó el contenido de colesterol de la bilis vesicular. Aunque se desconoce la importancia de este hallazgo preclínico para los seres humanos, no se recomienda la coadministración de EZETROL y fibratos (distintos a fenofibrato) hasta que se estudie su uso en pacientes.

**Fenofibrato:** en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de ezetimiba con fenofibrato aumentó las concentraciones de ezetimiba aproximadamente 1.5 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo.

**Gemfibrozilo:** en un estudio farmacocinético, la administración concomitante con gemfibrozilo aumentó las concentraciones totales de ezetimiba 1.7 veces. No hay datos clínicos disponibles.

**Estatinas:** No se observó interacción farmacocinética de importancia clínica cuando se administró ezetimiba con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

**Anticoagulantes:** La administración concomitante de ezetimiba (dosis diarias de 10 mg) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de doce hombres adultos saludables. Ha habido reportes postcomercialización de aumento en el rango internacional normalizado en pacientes que se les adicionó EZETROL a la terapia con warfarina, o fluindiona. La mayoría de estos pacientes estaban tomando otros medicamentos también. (Ver V. PRECAUCIONES).

#### X. EFECTOS COLATERALES

Los estudios clínicos de hasta 112 semanas de duración en los que se administraron 10 mg diarios de EZETROL solo (n=2396) o con una estatina (n=11308), o con fenofibrato (n=185) los pacientes demostraron que EZETROL fue generalmente bien tolerado, la incidencia global de efectos colaterales reportados con EZETROL fue similar al reportado con placebo y la tasa de discontinuación por reacciones adversas fueron similares entre EZETROL y placebo.

Las siguientes reacciones adversas comunes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) o poco comunes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) relacionadas con el medicamento fueron reportadas en pacientes tratados con EZETROL solo (n=2396) y con una mayor incidencia

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

que el placebo (n=1159), o en pacientes que toman EZETROL co-administrado con una estatina (n=11308) y con una incidencia mayor de estatina administrada sola (n=9361).

Con EZETROL administrado solo:

Investigaciones

Poco comunes: ALT y/o AST, CPK sanguíneo y gamma-glutamilttransferasa incrementadas; pruebas de función hepática anormal.

Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos:

Poco comunes: tos.

Desórdenes Gastrointestinales:

Comunes: dolor abdominal; diarrea; flatulencia.

Poco comunes: dispepsia; reflujo gastroesofágico; náuseas.

Desórdenes Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo:

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

Desórdenes Metabólicos y Nutricionales:

Poco comunes: disminución del apetito.

Desórdenes Vasculares:

Poco comunes: bochornos; hipertensión.

Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración:

Comunes: fatiga.

Poco comunes: dolor en el pecho, dolor.

Con EZETROL coadministrado con una estatina: Investigaciones:

Comunes: ALT y/o AST incrementada.

Desórdenes del Sistema Nervioso:

Comunes: dolor de cabeza.

Poco comunes: parestesia.

Desórdenes Gastrointestinales:

Poco comunes: sequedad de boca; gastritis.

Desórdenes de la Piel y del Tejido Subcutáneo:

Poco comunes: prurito; erupción cutánea; urticaria.

Desórdenes Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo:

Comunes: mialgia.

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

Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración:

Poco comunes: astenia, edema periférico.

EZETROL coadministrado con fenofibrato:

Desórdenes Gastrointestinales:

Común: dolor abdominal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

En la tabla 1 se presentan experiencias adversas reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con EZETROL y con una tasa de incidencia superior a la de los pacientes que recibieron placebo en estudios sobre EZETROL controlados con placebo, sin tomar en cuenta su relación de causa-efecto con el uso producto.

Tabla 1\*

Eventos adversos clínicos que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con EZETROL y con una incidencia superior a los pacientes que recibieron placebo, sin considerar la relación de causa-efecto con el producto.

Sistema / Evento Adverso	Placebo (%) n = 795	EZETROL 10 mg (%) n = 1691
<i>Cuerpo completo — desórdenes generales</i>		
Fatiga	1.8	2.2
<i>Desórdenes gastrointestinales</i>		
Dolor abdominal	2.8	3.0
Diarrea	3.0	3.7
<i>Infecciones y contagios</i>		
Infección viral	1.8	2.2
Faringitis	2.1	2.3
Sinusitis	2.8	3.6
<i>Desórdenes del sistema musculoesquelético</i>		
Artralgia	3.4	3.8
Dolor de espalda	3.9	4.1
<i>Desórdenes del sistema respiratoria</i>		
Tos	2.1	2.3

\*Incluye pacientes que recibieron placebo o EZETROL solo, reportados también en la tabla 2

En la tabla 2 se presentan experiencias adversas clínicas reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes y con una incidencia superior a la de los pacientes que recibieron placebo en cuatro estudios clínicos controlados con placebo donde se administró EZETROL solo o iniciado concomitantemente con varias estatinas, sin tomar en cuenta su relación de causa-efecto con el uso del producto.

Tabla 2\*

Experiencias adversas clínicas que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes y con una incidencia superior a los que recibieron placebo, sin tomar en consideración la relación causa-efecto con el producto, en estudios con la combinación de EZETROL/estatina

Sistema Evento Adverso	Placebo (%) n=269	EZETROL 10 mg (%) n=262	Todas las estatinas** (%) n=936	EZETROL+ Todas las estatinas** (%) n=926
<i>Cuerpo completo — desórdenes generales</i>				
Dolor de pecho	1.2	3.4	2.0	1.8
Mareos	1.2	2.7	1.4	1.8
Fatiga	1.9	1.9	1.4	2.6
Cefalea	5.4	8.0	7.3	6.1
<i>Desórdenes del sistema gastrointestinal</i>				
Dolor abdominal	2.3	2.7	3.1	3.5
Diarrea	1.5	3.4	2.9	2.8
<i>Infecciones y contagios</i>				
Faringitis	1.9	3.1	2.5	2.3
Sinusitis	1.9	4.6	3.6	3.5
Infección del tracto respiratorio superior	10.8	13.0	13.6	11.0
<i>Desórdenes del sistema musculoesquelético</i>				
Artralgia	2.3	3.8	4.3	3.4
Dolor de espalda	3.5	3.4	3.7	4.3
Mialgia	4.6	5.0	4.1	4.5

\*Incluye estudios controlados con placebo de combinación en los que EZETROL fue iniciado conjuntamente con una estatina.

\*\*Todas las estatinas = todas las dosis de estatinas.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, placebo controlado, en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados hasta por 12 semanas y 576 hasta por 1 año. Este estudio no fue diseñado para comparar grupos de tratamiento para eventos infrecuentes. Tasas de incidencia (95% CI) para elevaciones clínicamente importantes

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

(> 3 veces LSN, consecutiva) en las transaminasas séricas fueron 4.5% (1.9, 8.8) y 2.7% (1.2, 5.4) para la monoterapia con fenofibrato y EZETROL coadministrado con fenofibrato, respectivamente, ajustado por la exposición al tratamiento. Las correspondientes tasas de incidencia por colecistectomía fueron 0.6% (0.0, 3.1) y 1.7% (0.6, 4.0) para la monoterapia con fenofibrato y EZETROL coadministrado con fenofibrato, respectivamente (ver V. PRECAUCIONES). No hubo elevaciones de CPK > 10 X LSN en ninguno de los grupos de tratamiento en este estudio.

#### **Pacientes con Enfermedad Renal Crónica**

El Estudio del Corazón y de la Protección Renal (SHARP), con más de 9000 pacientes tratados con una combinación a dosis fija de EZETROL 10 mg con simvastatina 20 mg al día (n=4650) o placebo (n=4620), los perfiles de seguridad fueron comparables en una mediana de seguimiento de 4,9 años. En este ensayo, sólo eventos adversos graves y abandonos debidos a eventos adversos fueron registrados. Las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron comparables (10,4% en pacientes tratados con EZETROL combinado con simvastatina, 9,8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0,2% en pacientes tratados con EZETROL combinado con simvastatina y de 0,1% en pacientes tratados con placebo. Elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3 veces LSN) ocurrió en 0,7% de los pacientes tratados con EZETROL en combinación con simvastatina en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con placebo. En este ensayo, no hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de eventos adversos pre-especificados, incluyendo cáncer (9,4% para EZETROL combinado con simvastatina, 9,5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de cálculos biliares o pancreatitis.

#### **Pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad)**

~~En un estudio con pacientes pediátricos (6 a 10 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o no familiar (n = 138), el perfil de seguridad y tolerabilidad del grupo tratado con EZETROL fue similar al de los pacientes adultos tratados con EZETROL (véase VIII. USO PEDIÁTRICO).~~

En un estudio con pacientes adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (n = 248), la seguridad y perfil de tolerabilidad del grupo de EZETROL co-administrado con simvastatina fue similar al de los pacientes adultos de EZETROL coadministrado con simvastatina (véase VIII. USO PEDIÁTRICO).

#### **Valores de laboratorio**

En los ensayos clínicos controlados con ezetimiba solo, la incidencia de aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST  $\geq$  3 veces el LSN) fue similar con EZETROL (0.5%) y placebo (0.3%). En los ensayos de coadministración, la incidencia fue de 1.3% en los pacientes tratados con EZETROL coadministrado con una estatina y de 0.4% para los pacientes tratados con estatina sola. Generalmente estos aumentos fueron asintomáticos, no se asociaron con colestasis, y volvieron a los valores normales al suspender o al continuar el tratamiento. (Ver V. PRECAUCIONES).

Las elevaciones clínicamente importantes de CPK ( $\geq$  10 veces el LSN) en pacientes tratados con EZETROL administrado sólo o con una estatina fueron similares a las elevaciones observadas con placebo o estatina administrada sola, respectivamente.

#### **Experiencias postcomercialización**

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas sin hacer una evaluación de la causalidad en experiencias postcomercialización:

Desórdenes de la Sangre y del Sistema Linfático: trombocitopenia.

Desórdenes del Sistema Nervioso: mareos; parestesia.

Desórdenes Gastrointestinales: pancreatitis; estreñimiento.

Desórdenes de la Piel y del Tejido Subcutáneo: eritema multiforme.

Desórdenes Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: mialgia; miopatía/rabdomiólisis (Ver V PRECAUCIONES).

Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración: astenia.





## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

Desórdenes del Sistema Inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, angioedema, erupción cutánea y urticaria.

Desórdenes Hepatobiliares: hepatitis, colelitiasis, colecistitis.

Desórdenes Psiquiátricos: depresión.

#### XI. SOBREDOSIFICACIÓN

En los estudios clínicos, la administración de 50 mg diarios de ezetimiba a 15 personas sanas durante hasta 14 días, 40 mg diarios a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante hasta 56 días, y 40 mg diarios a 27 pacientes con sitosterolemia homocigota durante 26 semanas, fue generalmente bien tolerada.

Se han reportado pocos casos de sobredosificación con EZETROL; la mayoría de los cuales no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas reportadas no fueron serias. En caso de una sobredosis se deben aplicar medidas sintomáticas y de sostén.

#### XII. CONSERVACIÓN

Conservar a no más de 30 ~~X~~ X (Según lo autorizado en el registro sanitario) °C. Manténgase en el envase original.

#### XIII. PRESENTACIÓN

EZETROL 10 mg está disponible en caja con blister de ~~10 y 20~~ X (Según lo autorizado en el registro sanitario) comprimidos.

#### XIV. COMPOSICIÓN

Cada comprimido de EZETROL contiene:

Ezetimiba 10 mg.

Excipientes: ~~Croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polividona y laurilsulfato de sodio.~~ Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

