



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

EZETIMIBA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes modificadores de los lípidos.

Código ATC: C10AX09.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Ezetimiba pertenece a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes hipocolesterolemiantes como estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y estanoles de origen vegetal. La diana molecular de ezetimiba es el transportador de esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroides. Ezetimiba se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y estos diferentes mecanismos juntos proporcionan una reducción complementaria del colesterol.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras su administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente conjugada con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). La media de las concentraciones máximas plasmáticas (C) tiene lugar entre 1 y 2 horas en el caso de ezetimiba-glucurónido y entre 4 y 12 horas en el caso de ezetimiba.

No pudo determinarse la biodisponibilidad absoluta de ezetimiba, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos adecuados para inyección. La administración concomitante de alimentos (comidas con/sin alto contenido en grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimiba en su administración en forma de comprimidos de 10 mg. Ezetimiba puede administrarse con o sin alimentos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Distribución.

Ezetimiba y el complejo ezetimiba-glucurónido se unen en un 99,7% y del 88 al 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Biotransformación

Ezetimiba se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónidos (una reacción de fase II), con excreción biliar posterior. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). Ezetimiba y el complejo ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en plasma, representando aproximadamente del 10 al 20 % y del 80 al 90 % del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como el complejo ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una importante recirculación enterohepática. La vida media de ezetimiba y del complejo ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación

Tras la administración oral de ezetimiba marcada con C14 (20 mg) a voluntarios, ezetimiba total supuso aproximadamente el 93 % de la radioactividad total en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radioactividad administrada se recuperaron en heces y orina, respectivamente, a lo largo de los 10 días del periodo de recogida de muestras. A las 48 horas ya no había niveles de radioactividad detectables en plasma.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba. Se produjeron miopatías en ratas sólo después de la exposición a dosis que fueron varias veces superiores a la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel de ABC para estatinas y de 500 a 2.000 veces el nivel de ABC para los metabolitos activos). En una serie de ensayos "in vivo" e "in vitro" no se observó que ezetimiba tuviera potencial genotóxico ni cuando se administró sola ni junto con estatinas. Los resultados de los estudios de carcinogenicidad con ezetimiba fueron negativos. Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de la rata macho o hembra, ni fue teratógena en la rata o el conejo, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba atravesó la barrera placentaria en la rata y la coneja gestante tratadas a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día. La administración concomitante de ezetimiba y estatinas no produjo teratogenicidad en la rata. En conejas gestantes, se observó un pequeño número de deformidades esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, reducción del número de vértebras caudales). La administración concomitante de ezetimiba y lovastatina produjo efectos embrioletales.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria
Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica.
Tratamiento de la sitosterolemia homocigótica
Prevención de acontecimientos cardiovasculares en combinación con una estatina en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA)

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

10 mg/día.

5.2. Dosis máxima

10 mg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con alteración renal.

Insuficiencia hepática

Tras una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el valor medio del ABC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con deterioro hepático leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6) en comparación con los sujetos sanos. En un estudio en pacientes con deterioro hepático moderado (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) con administración repetida durante 14 días (10 mg al día), el valor medio del ABC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con deterioro hepático leve. Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (puntuación de Child-Pugh > 9), no se recomienda su uso en estos pacientes.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son unas dos veces más altas en las personas de edad avanzada (65 años) que en las jóvenes (18 a 45 años). Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los sujetos de edad avanzada y en los jóvenes tratados con ezetimiba. Por tanto, no se precisan ajustes de dosis en ancianos.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se administre en menores de 18 años.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.4. Modo de empleo o forma de administración

El paciente deberá seguir una dieta hipolipemiante adecuada, con la que debería continuar durante el tratamiento con ezetimiba. La vía de administración es oral. La dosis recomendada es un comprimido de 10 mg al día. Ezetimiba puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Cuando ezetimiba se añade a una estatina, debe continuarse con la administración de la estatina a la dosis de inicio habitual de la misma, o bien continuar con la dosis más alta previamente establecida. En cualquier caso, deben consultarse las instrucciones posológicas de la estatina.

Ezetimiba 10 mg puede administrarse con una estatina que tenga un beneficio cardiovascular demostrado.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba en niños de 6 a 17 años. No es necesario ajustar la dosis de ezetimiba en pacientes con deterioro hepático leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con ezetimiba en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh > 9).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración renal.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad incluyendo erupción, anafilaxia, urticaria, angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: apetito disminuido.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea (administrado con estatina).

Poco frecuentes: Parestesia (administrado con estatina).

Frecuencia no conocida: Mareo, parestesia, depresión.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Acaloramiento; hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Tos.

Frecuencia no conocida: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal; diarrea; flatulencia

Poco frecuentes: Dispepsia; reflujo gastroesofágico; náusea. Administrado con estatina: boca seca, gastritis.

Frecuencia no conocida: Pancreatitis, estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Hepatitis, coledocistitis, colecistitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, erupción, urticaria (administrado con estatina).

Frecuencia no conocida: Eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia (administrado con estatina)

Poco frecuentes: artralgia; espasmos musculares; cervicalgia, dolor de espalda, pérdida de la fuerza muscular.

Frecuencia no conocida: mialgia, miopatía/rabdomiolisis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga.

Poco frecuentes: Acaloramiento; hipertensión, edema periférico.

Frecuencia no conocida: Astenia.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de ALT y/o AST (administrado con estatina)

Poco frecuentes: Aumento de la ALT y/o AST; aumento de la CPK en sangre; aumento de la gamma-glutamilttransferasa; análisis de función hepática anormal.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

7. INTERACCIONES



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimiba y fármacos metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 del citocromo P450 o por la N-acetiltransferasa.

En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinil estradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida o midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimiba cuando se administraron concomitantemente.

La administración simultánea de antiácidos redujo la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante.

La administración simultánea de colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (ABC) de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55 %. Es posible que el incremento en la reducción de C-LDL que se produciría al añadir ezetimiba a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción.

El uso de ezetimiba y fenofibrato, existe un posible riesgo de colelitiasis y enfermedad de la vesícula biliar. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse.

La administración concomitante con fenofibrato o genfibrozilo aumenta la concentración total de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces respectivamente). Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colelitiasis. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

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

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimiba en pacientes que reciben ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo ezetimiba y ciclosporina.

Si se usa concomitantemente ezetimiba y warfarina u otro anticoagulante cumarínico o a fluidiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Cuando se administre ezetimiba junto a una estatina, deben realizarse pruebas de función hepática al inicio y durante el tratamiento.

Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por un nivel de la creatinina fosfoquinasa (CPK) > 10 veces el límite superior normal, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Todos los pacientes que empiecen el tratamiento con ezetimiba deben ser advertidos del riesgo de miopatía y que deben informar rápidamente si aparece dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular sin causa aparente.

Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo ezetimiba y ciclosporina conjuntamente.

8.2. Embarazo

Sólo se debe administrar ezetimiba a mujeres embarazadas si es claramente necesario. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo. Los estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia no han demostrado efectos lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el balance riesgo beneficio sea favorable

8.3. Lactancia

No se debe utilizar ezetimiba durante la lactancia. Los estudios en ratas han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche materna. No se administre durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Niños menores de 18 años

Pacientes con hepatopatía activa o elevaciones persistentes y de origen desconocido de las transaminasas séricas.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En ensayos clínicos, la administración de ezetimiba a 15 sujetos sanos a dosis de 50 mg/día durante 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue generalmente bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad tras dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba en la rata y el ratón y dosis de 3.000 mg/kg en el perro. Se han comunicado unos pocos casos de sobredosis con ezetimiba; la mayoría no se han asociado con reacciones adversas. Las reacciones adversas comunicadas no han sido graves.

10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis, deberán instaurarse medidas sintomáticas y de apoyo.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la formula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

NOVIEMBRE 2022



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

