

## EZETIMIBE

Venta Bajo Receta  
Industria Argentina

**Fórmula**

Cada comprimido contiene: ezetimibe 10,00 mg. Excipientes: lactosa 58,30 mg; celulosa microcristalina 36,00 mg; povidona 3,60 mg; croscarmelosa sódica 7,80 mg; lauril sulfato de sodio 3,00 mg; estearato de magnesio 1,30 mg.

**Acción Terapéutica:** hipocolesterolemiante.

**Indicaciones:** el ezetimibe, solo o asociado a un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar). Asimismo, la combinación de ezetimibe con inhibidores de la HMG-CoA reductasa está indicada para la reducción del colesterol total y del LDL colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante de otros tratamientos hipolipemiantes (ej.: aféresis de LDL) o cuando dichos tratamientos no están disponibles.

El ezetimibe está también indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para reducir los niveles elevados de sitosterol y campesterol en pacientes con sitosterolemia familiar homocigota.

**Acción Farmacológica:** el ezetimibe reduce los niveles plasmáticos de colesterol inhibiendo su absorción en el intestino delgado. En un estudio clínico de 2 semanas de duración con ezetimibe en 18 pacientes hipercolesterolemicos, la absorción intestinal de colesterol se redujo en un 54% respecto del grupo placebo. En otros estudios clínicos, ezetimibe no mostró efectos significativos sobre las concentraciones plasmáticas de vitaminas liposolubles (A, D y E), ni afectó la producción de hormonas esteroideas de corteza adrenal.

El ezetimibe no inhibe la síntesis hepática de colesterol ni aumenta la excreción de ácidos biliares, sino que parece actuar localizadamente en el ribete en cepillo del intestino delgado inhibiendo la absorción de colesterol, determinando una disminución en la llegada del colesterol intestinal al hígado. De este modo se logra una reducción de los depósitos hepáticos de colesterol y un aumento en el clearance de colesterol sanguíneo. Este mecanismo distintivo es complementario al de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

**Farmacocinética:** tras la administración oral el ezetimibe es absorbido y extensivamente conjugado a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo. Tras una dosis única de 10 mg se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de ezetimibe (3.4 a 5.5 ng/ml) entre 4 y 12 hs., mientras que el pico máximo de ezetimibe glucurónido (45 a 71 ng/ml) se alcanza entre la primera y segunda hora. Esta proporcionalidad entre las concentraciones de ambos compuestos se mantuvo con dosis de 5 a 20 mg. El ezetimibe presenta una biodisponibilidad variable según el paciente.

El ezetimibe puede ser administrado con o sin alimentos ya que la ingesta alimentaria no modifica la tasa de absorción. Tanto el ezetimibe como su forma conjugada se transportan altamente ligados (>90%) a las proteínas plasmáticas. La forma conjugada es excretada por vía biliar y renal. La relación plasmática porcentual entre ezetimibe libre y la forma conjugada es de

E-0609-02 / D1448 / Act. 04/2012

CASASCO

4

1

10-20% a 80-90% respectivamente, siendo ambos compuestos lentamente eliminados del plasma, con una vida media de aproximadamente 22 hs. y una eliminación prácticamente total a las 48 hs. Se considera que un 78% de la dosis administrada se elimina por vía fecal mientras que un 11% lo hace por vía urinaria.

**Posología y Modo de administración:** previamente a la indicación de ezetimibe se deberá prescribir una dieta hipocolesterolemiante, que deberá ser mantenida mientras dure el tratamiento. La dosis usual recomendada de ezetimibe es de 10 mg una vez al día. Esta dosis puede ser administrada en ayunas o junto con las comidas. El ezetimibe puede ser administrado junto con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, sugiriéndose en estos casos la administración simultánea de ambos productos. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve.

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad a algún componente de esta medicación. La combinación de ezetimibe con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes y de origen desconocido de las transaminasas séricas.

**Advertencias:** en estudios clínicos efectuados en pacientes con insuficiencia hepática de grado variable, el área bajo la curva de ezetimibe aumentó aproximadamente 3 a 4 veces y 5 a 6 veces, respectivamente, en pacientes con moderada o severa falla hepática. Por consiguiente, desconociéndose los efectos de esta mayor exposición al ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda el uso de esta medicación en estos enfermos.

En pacientes con insuficiencia renal severa el área bajo la curva de ezetimibe aumentó sólo 1,5 veces en relación con los sujetos normales, por lo cual el uso en estos casos no presenta recomendaciones especiales.

**Precauciones**

- **Hígado:** en estudios con ezetimibe como única terapia hipolipemiente, la incidencia de elevación de transaminasas fue similar a la del grupo placebo. En estudios clínicos utilizando ezetimibe asociado a un inhibidor de la HMG-CoA reductasa la elevación de las transaminasas se observó en 1,3% de los casos, y en 0,4% de los pacientes tratados solamente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, sin colestasis asociadas, y desaparecieron al discontinuar la terapia. En consecuencia, cuando el ezetimibe es administrado junto con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, deberán realizarse exámenes periódicos evaluando la función hepática.

El ezetimibe no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

- **Músculo esquelético:** en estudios clínicos no se observó la aparición de miopatía o rhabdomiólisis asociada con ezetimibe. La administración simultánea de ezetimibe en pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa no aumenta la incidencia de miopatía que éstos ocasionalmente generan.

- **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de fertilidad:** en estudios animales con ezetimibe no se detectaron carcinogénesis ni trastornos en la fertilidad. Estudios efectuados en modelos microbianos de mutagenicidad no mostraron alteraciones por ezetimibe.

- **Embarazo:** teniendo en cuenta que no existen estudios bien controlados de ezetimibe en embarazadas, esta medicación deberá usarse durante la gestación solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo fetal.

- **Lactancia:** se desconoce si el ezetimibe se excreta en la leche materna por lo cual, no debe ser usado durante la lactancia a menos que el beneficio potencial justifique los riesgos.

- **Uso pediátrico:** la farmacocinética de ezetimibe en adolescentes (10 a 18 años) ha mostrado ser similar a la de los adultos. Se desaconseja el tratamiento con ezetimibe en niños menores de 10 años.

- **Uso en geriatría:** la efectividad y seguridad del ezetimibe fue evaluada en un grupo de

pacientes de más de 75 años, no hallándose diferencias significativas respecto del grupo control.

**Interacciones medicamentosas**

- **Colestiramina:** la administración concomitante de colestiramina disminuye el área bajo la curva de ezetimibe en 55%, por lo cual los beneficios de asociar ezetimibe al tratamiento con colestiramina son mínimos.

- **Fibratos:** la efectividad y seguridad del ezetimibe asociado con fibratos no ha sido establecida. En un estudio en perros el ezetimibe aumentó el contenido de colesterol en bilis, que podría potenciar el conocido aumento en la excreción de colesterol hacia bilis generado por los fibratos. En consecuencia no se recomienda la coadministración de ezetimibe y fibrato.

En un estudio farmacocinético la administración concomitante de fenofibrato aumentó la concentración de ezetimibe en un 50%.

- **Gemfibrozil:** en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozil aumentó la concentración de ezetimibe en un 70%.

- **Inhibidores de HMG-CoA reductasa:** no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ezetimibe y atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina o fluvastatina.

- **Ciclosporina:** en un paciente con trasplante renal que recibía ciclosporina los niveles de ezetimibe aumentaron 12 veces. En consecuencia, los pacientes que reciben ezetimibe y ciclosporina deben ser cuidadosamente monitoreados.

El ezetimibe no ha demostrado interacciones farmacológicas significativas cuando se administra simultáneamente con warfarina, digoxina, anticonceptivos orales, cimetidina o glicipida.

**Reacciones adversas:** en los estudios clínicos ezetimibe fue habitualmente bien tolerado, siendo las reacciones adversas leves y transitorias. La incidencia global de efectos secundarios observados con ezetimibe fue similar a la comunicada con placebo, lo mismo que la tasa de interrupción de tratamiento. Las siguientes fueron las reacciones adversas más comunes (≥ 1 en 100/100, < 1/10) vinculadas a la droga, en los pacientes que recibieron ezetimibe solo: cefalea, dolor abdominal y diarrea. Cuando ezetimibe fue coadministrado con una estatina, los efectos adversos más comunes fueron: cefalea, fatiga, dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, náuseas, incremento en las transaminasas (Ver precaución) y mialgias.

**Sobredosisificación:** no se han comunicado casos de sobredosis por ezetimibe. Ante un caso de sobredosis deben implementarse medidas de sostén y tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Opcionalmente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 30 comprimidos.

Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.617

Laboratorios CASASCO SAIC.

Boycacá 237 Buenos Aires

2

3