

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.

Ana la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el CIAT al teléfono: 1722.

Propiedades farmacológicas

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 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 movilidad 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 (IDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL₂) 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 LDL-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 une 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 I). 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 14C-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% de la radioactividad administrada se recuperaron en heces y orina, respectivamente, tras un período 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 HfHo o sítosterolemia.

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 (puntuaje 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 (puntuaje 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 (puntuaje 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 renales, incluida odiposporina) tuvo una exposición 12 veces mayor al Ezetimibe total.

Género: Las concentraciones plasmáticas de Ezetimibe total 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.

Lista de excipientes

Lactosa, Celulosa microcristalina, Croscarmellose sódica, Povidona, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio.

Conservación

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

Presentación

Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ZETAVIM 10 mg[®]

Ezetimibe



Comprimidos

Fórmula

Cada comprimido contiene:

Ezetimibe 10 mg
Excipientes c.s.p. 1 comprimido.

Indicaciones terapéuticasHipercolesterolemia primaria

Ezetimibe administrado concomitantemente 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) cuando se añade a un tratamiento en curso con estatina o cuando se inicia un tratamiento junto con una estatina.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (FHfHo)

Ezetimibe administrado concomitantemente con una estatina, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con FHfHo. Los pacientes podrán recibir también otros tratamientos complementarios (por ejemplo, aféresis de las LDL).

Sítosterolemia homocigótica (Fítosterolemia)

Ezetimibe está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con sítosterolemia familiar homocigótica.

Posología y forma de administraciónPosología

El paciente deberá seguir una dieta hipopéante adecuada, con la que debería continuar durante el tratamiento con Ezetimibe. La dosis recomendada es un comprimido de Ezetimibe 10 mg al día. Ezetimibe puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Cuando Ezetimibe 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 psicológicas de la estatina.

Uso en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA

Para conseguir una reducción incremental de los eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA, Ezetimibe 10 mg puede administrarse con una estatina que tenga un beneficio cardiovascular demostrado.

Administración con sequestrantes de ácidos biliares

Ezetimibe deberá tomarse al menos 2 horas antes o 4 horas después de la administración de un sequestrante de ácidos biliares.

Poblaciones especialesPacientes de edad avanzada

No se precisa el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Ezetimibe en pacientes con deterioro de la insuficiencia hepática (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con Ezetimibe en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh > 9).

Población pediátrica

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

Niños y adolescentes de 6 años o mayores:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ezetimibe en niños de 6 a 17 años, no se puede hacer una recomendación posológica. Cuando Ezetimibe se administra junto con una estatina en niños, deben consultarse las instrucciones psicológicas de la estatina.

Niños menores de 6 años:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ezetimibe en niños menores de 6 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para administración por vía oral.

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.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (=3 x 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 o 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



LAZAR S.A.
Bv. Artigas 1158
Tel.: 2708 8494
MONTEVIDEO

sabe que son metabolizadas por los citocromos P450 (1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o N-acetiltransferasa). El Ezetimibe no tuvo efectos sobre la farmacocinética de digoxina, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales [Ethinodiol y Levonorgestrel], glicipida, tolbutamida, midazolam o warfarina durante la co-administración de las drogas. La administración concomitante de Ezetimibe no tuvo efectos sobre la biodisponibilidad del Ezetimibe. El uso concomitante de Ezetimibe en pacientes medicados con oltiprosida debe realizarse con precaución. En pacientes anticoagulados con warfarina el uso de Ezetimibe puede alterar los valores de INR. Anticáncidos: La administración concomitante de anticáncidos 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 colestramina disminuyó el AUC promedio del Ezetimibe total (Ezetimibe y Ezetimibe-glucuronido) aproximadamente un 55%. El incremento en la reducción del LDL-C derivado de agregar Ezetimibe a la colestramina puede verse reducido por esta interacción.

Fibratos: La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozil aumentó las concentraciones de Ezetimibe total (Ezetimibe y Ezetimibe-glucuronido) 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 colestiasis. 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 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 fluvastatina 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 cenejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas (fusión esternal, fusión de las vértebras caudales, reducción en los números 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 y 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

Tabla de reacciones adversas (ensayos clínicos y experiencia post-autorización)

En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de Ezetimibe al día en monoterapia a 2,396 pacientes, con una estatina a 11,308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas eran por lo general leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre Ezetimibe y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre Ezetimibe y placebo.

Ezitimibe administrado en monoterapia o coadministrado con una estatina

Se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Ezetimibe (n=2,396) con una incidencia superior a placebo (n=1,159) o en pacientes tratados con Ezetimibe coadministrado con una estatina (n=11,308) con una incidencia superior a los tratados con una estatina sola (n=9,361). Las reacciones adversas post-comercialización procedían de notificaciones de Ezetimibe administrado solo o con una estatina.

Se definen las frecuencias como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100); raras (≥1/10,000 a <1/1,000), muy raras (<1/10,000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Monoterapia con Ezetimibe		
Clasificación órgano sistema	Reacciones adversas	Frecuencia
Exploraciones complementarias	aumento de la ALT y/o AST; aumento de la CPK en sangre; aumento de la gamma-glutamyltransferasa; análisis de función hepática anormal	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal; diarrea; flatulencia	Frecuente
	dispepsia; reflujo gastroesofágico; náusea	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia; espasmos musculares; cervicalgia	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	apetito disminuido	Poco frecuente
Trastornos vasculares	acabramiento; hipertensión	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga	Frecuente
	dolor torácico, dolor	Poco frecuente

Reacciones adversas adicionales con Ezetimibe coadministrado con una estatina		
Clasificación órgano sistema	Reacciones adversas	Frecuencia
Exploraciones complementarias	aumento de la ALT y/o AST	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	Frecuente
	parestesia	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	boca seca; gastritis	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito; erupción; urticaria	Poco frecuente

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia	Frecuente
	dolor de espalda; pérdida de fuerza muscular; dolor en una extremidad	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia; edema periférico	Poco frecuente

Experiencia post-comercialización (con o sin una estatina)		
Clasificación órgano sistema	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	trombocitopenia	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	mareo; parestesia	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	No conocida
Trastornos gastrointestinales	pancreatitis; estreñimiento	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	eritema multiforme	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia; miopatia/rabdomiólisis	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria, anafilaxia y angioedema	No conocida
Trastornos hepatobiliares	hepatitis; colestiasis; colestestis	No conocida
Trastornos psiquiátricos	depresión	No conocida

Ezitimibe coadministrado con fenofibrato

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal (frecuente).

En un estudio multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados durante 12 semanas y 576 durante 1 año. En este estudio, 172 pacientes tratados con Ezetimibe y fenofibrato completaron las 12 semanas de tratamiento y 230 pacientes tratados con Ezetimibe y fenofibrato (incluyendo 109 que recibieron Ezetimibe solo durante las primeras 12 semanas) completaron 1 año de tratamiento. Este estudio no fue diseñado para comparar grupos de tratamiento por acontecimientos poco frecuentes. Las tasas de incidencia (IC 95%) para elevaciones clínicamente importantes (> 3 x LSN, consecutivas) en las transaminasas séricas fueron 4.5% (1.9; 8.8) y 2.7% (1.2; 5.4) para fenofibrato en monoterapia y Ezetimibe administrado concomitantemente con fenofibrato, respectivamente, ajustadas por exposición al tratamiento. Las tasas de incidencias correspondientes a colestestomía fueron 0.6% (0.0; 3.1) y 1.7% (0.6; 4.0) para fenofibrato en monoterapia y Ezetimibe administrado concomitantemente con fenofibrato, respectivamente.

Populación pediátrica

En un estudio incluyendo pacientes pediátricos (de 6 a 10 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar (n=138), se observaron elevaciones de ALT y/o AST = 3 x LSN, consecutivas) en el 1,1% (1 paciente) de los pacientes tratados con Ezetimibe en comparación con el 0% en el grupo placebo. No hubo elevaciones de la CPK (= 10 x LSN). No se notificaron casos de miopatia.

En un estudio distinto realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n=248), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST = 3 x LSN, consecutivas) en el 3% (4 pacientes) en el grupo que tomaba Ezetimibe/simvastatina en comparación con el 2% (2 pacientes) en el grupo que tomaba simvastatina sola; estas cifras fueron respectivamente 2% (2 pacientes) y 0% para la elevación de la CPK = 10 x LSN. No se notificaron casos de miopatia. Estos estudios no eran adecuados para la comparación de reacciones adversas raras.

Pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA

En el estudio IMPROVE-IT, realizado en 18,144 pacientes tratados con Ezetimibe/simvastatina 10/40 mg (n=9,067; de los cuales se cubren al 6% se les incrementó la dosis a Ezetimibe/simvastatina 10/80 mg) y con simvastatina 40 mg (n=9,077; de los cuales al 27% se les incrementó la dosis a simvastatina 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante una mediana de seguimiento de 6,0 años. La tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue del 10.6% en los pacientes tratados con Ezetimibe/simvastatina y del 10,1% en los pacientes tratados con simvastatina. La incidencia de miopatia fue del 0,2% con Ezetimibe/simvastatina y del 0,1% con simvastatina. La miopatia se definió como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK = 10 x LSN o dos valores consecutivos de CPK = 5 y < 10 x LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1% con Ezetimibe/simvastatina y del 0,2% con simvastatina, definiéndose rabdomiólisis como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK = 10 x LSN con lesión renal probada, dos valores consecutivos de CPK = 5 x LSN y < 10 x LSN con lesión renal probada o una CPK = 10,000 UI/l sin que se encuentre lesión renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (= 3 x LSN) fue del 2,5% con Ezetimibe/simvastatina y del 2,3% con simvastatina. Se comunicaron efectos adversos relacionados con la vesícula biliar en el 3,1% de los pacientes tratados con Ezetimibe/simvastatina y en el 3,5% de los que recibieron simvastatina. La incidencia de hospitalizaciones por colestestomía fue del 1,5% en ambos grupos de tratamiento. Durante el estudio se diagnosticaron casos de cáncer (definidos como nuevos casos de cáncer) en el 9,4% frente al 9,5%, respectivamente.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

En el estudio "Study of Heart and Renal Protection" (SHARP), que incluyó a más de 9,000 pacientes tratados con una combinación a dosis fija de Ezetimibe 10 mg con simvastatina 20 mg al día (n=4,650) o placebo (n=4,620), los perfiles de seguridad fueron comparables durante una mediana de seguimiento de 4,9 años. En este ensayo, sólo se registraron acontecimientos adversos graves e interrupciones del tratamiento debidos a cualquier acontecimiento adverso. Las tasas de interrupciones del tratamiento debidas a acontecimientos adversos fueron comparables (10,4% en pacientes tratados con Ezetimibe en combinación con simvastatina, 9,8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatia/rabdomiólisis fue del 0,2% en pacientes tratados con Ezetimibe en combinación con simvastatina y del 0,1% en pacientes tratados con placebo. Las elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3x LSN) se produjeron en el 0,7% de los pacientes tratados con Ezetimibe en combinación con simvastatina, en comparación con el 0,6% de pacientes tratados con placebo. En este ensayo, no hubo aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de acontecimientos adversos pre-especificados, incluyendo cáncer (9,4% con Ezetimibe en combinación con simvastatina, 9,5% para placebo), hepatitis, colestestomía o complicaciones de cálculos biliares pancreatitis.

Valores de laboratorio

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST = 3 x LSN, consecutivas) fue similar con Ezetimibe (0,5%) y con placebo (0,3%). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con Ezetimibe junto con una estatina fue del 1,3% y del 0,4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestiasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo.

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK > 10 x LSN en 4 de 1,674 (0,2%) pacientes a los que se les administró Ezetimibe solo frente a 1 de 786 (0,1%) pacientes a los que se les administró placebo y 1 de 917 (0,1%) pacientes a los que se les administró Ezetimibe y una estatina frente a 4 de 929 (0,4%) pacientes a los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatia o rabdomiólisis asociado a Ezetimibe en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola).