



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN N° **5981**

BUENOS AIRES, 02 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007627-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING PLOUGH S.A. en representación de SCHERING PLOUGH CORPORATION (USA), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ZETIA / EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS; 10 mg, aprobada por Certificado N° 50.813.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



DISPOSICIÓN N° 5981

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

Que a fojas 87 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZETIA / EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS; 10 mg, aprobada por Certificado N° 50.813 y Disposición N° 2140/03, propiedad de la firma SCHERING PLOUGH S.A. en representación de SCHERING PLOUGH CORPORATION (USA), cuyos textos constan de fojas 30 a 53.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2140/03 los prospectos autorizados por las fojas 30 a 37, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



# DISPOSICIÓN N° 5981

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

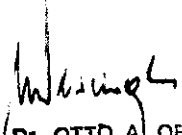
ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.813 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007627-11-6

DISPOSICION N° 5981

nc

  
DR. OTTO A. ORSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

9

5



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...5981... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.813 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SCHERING PLOUGH S.A. en representación de SCHERING PLOUGH CORPORATION (USA), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ZETIA / EZETIMIBE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS; 10 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2140/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009700-02-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5144/06.-	Prospectos de fs. 30 a 53, corresponde desglosar de fs. 30 a 37.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SCHERING PLOUGH S.A. en representación de SCHERING PLOUGH



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

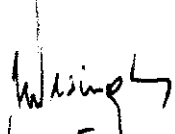
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

CORPORATION (USA), Titular del Certificado de Autorización N° 50.813 en la  
Ciudad de Buenos Aires, a los días ....., del mes de ...02 SEP 2011

Expediente N° 1-0047-0000-007627-11-6

DISPOSICIÓN N° 5981

nc

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



## PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

ZETIA\*

EZETIMIBE

Comprimidos

10 mg/Comp.

Industria Estadounidense

Venta bajo receta

### FÓRMULA:

Cada comprimido contiene: EZETIMIBE MICRONIZADO 10,0 mg; Lactosa monohidratada 55,0 mg; Celulosa microcristalina 20,0 mg; Povidona 4,0 mg; Croscarmelosa sódica 8,0 mg; Laurilsulfato de sodio 2,0 mg; Estearato de magnesio 1,0 mg.

### DESCRIPCIÓN:

ZETIA\* (ezetimibe) se describe químicamente como 1-(4-fluorofenil)-3 (R)-[3-(4-fluorofenil)-3 (S)-hidroxipropil]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2-acetidinona. La fórmula empírica es  $C_{24}H_{21}F_2NO_3$ . Su peso molecular es 409,4. Ezetimibe es un polvo blanco, cristalino, muy soluble en etanol, metanol y acetona y prácticamente insoluble en agua. Su punto de fusión se encuentra aproximadamente a 163°C y resulta estable a temperatura ambiente.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

ZETIA\* es una nueva clase de compuestos hipolipemiantes que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y los esteroides vegetales relacionados.

### INDICACIONES:

**Hipercolesterolemia primaria:** ZETIA\*, administrado con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) o solo, está indicado como tratamiento adyuvante de la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total (CT), lipoproteína de baja densidad-colesterol (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B) y triglicéridos (TG) y para el incremento de la lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-C), en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no-familiar). ZETIA\*, administrado en combinación con fenofibrato, está indicado como tratamiento adyuvante de la dieta para la reducción de los niveles elevados de CT, LDL-C, Apo B, y no-HDL-C en pacientes con hiperlipidemia mixta.

**Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo):** ZETIA\*, administrado con una estatina, está indicado para la reducción de los niveles elevados de CT y LDL-C en pacientes con HFHo. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, LDL aféresis).

**Sitosterolemia Homocigota (Fitosterolemia):** ZETIA\* está indicado para la reducción de los niveles elevados de sitosterol y campesterol en pacientes con sitosterolemia familiar homocigota.

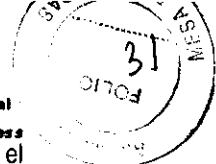
### ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

ZETIA\* 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 secuestrantes de ácidos biliares [resinas], fibratos y estanoles vegetales). El blanco molecular de ezetimibe es el transportador de esteroles NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroides.

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. Ezetimibe no aumenta la

SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 12.491

ELIZABETH RIVERA  
1



excreción de ácidos biliares (como los secuestrantes de ácidos biliares) y no inhibe la síntesis de colesterol en el hígado (como las estatinas).

#### **FARMACODINAMIA:**

En un ensayo clínico de 2 semanas realizado en 18 pacientes hipercolesterolémicos, ZETIA\* inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54%, en comparación con el placebo. Al inhibir la absorción del colesterol intestinal, 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. ZETIA\*, 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. La administración de ZETIA\* con fenofibrato resulta efectiva para mejorar los niveles séricos de CT, LDL-C, Apo B, TG, HDL-C y no-HDL-C, en pacientes con hiperlipidemia mixta.

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 morbilidad 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 (VLDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y los remanentes, también pueden promover la aterosclerosis.

Se llevaron a cabo una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimibe en inhibir la absorción del colesterol. Ezetimibe inhibió la absorción de [<sup>14</sup>C]-Colesterol sin producir efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o vitaminas liposolubles A y D.

#### **FARMACOCINÉTICA:**

**Absorción:** Después de la administración oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se une extensamente a un glucurónido fenólico (ezetimibe-glucurónido) farmacológicamente activo. La concentración plasmática máxima promedio (C<sub>max</sub>) de ezetimibe-glucurónido se alcanza en el lapso de 1 a 2 horas y la de 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 adecuado para inyección.

La administración concomitante de alimentos (comidas ricas en grasas o no-grasas) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de la droga cuando se administró como ZETIA\* comprimidos de 10 mg. ZETIA\* puede administrarse con o sin los alimentos.

**Distribución:** Ezetimibe y ezetimibe-glucurónido se ligan en un 99,7 % y un 88 a 92 % a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

**Metabolismo:** 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). Ezetimibe y 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 ezetimibe como ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma y evidencian una significativa recirculación hepática. La vida media de ezetimibe y ezetimibe-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

**Eliminación:** Con posterioridad a la administración de [<sup>14</sup>C]-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 radiactividad en plasma.

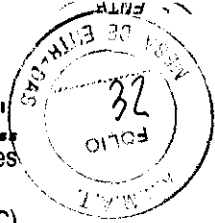
#### **Características según los pacientes (Poblaciones especiales):**

**Pacientes pediátricos:** La absorción y el metabolismo de ezetimibe resultaron similares entre los niños y adolescentes (10 a 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 HHo o sitosterolemia.

**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

ELIZABET RIVERA  
Aprobada

SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.481



LDL-C y el perfil de seguridad son comparables en las personas de edad avanzada y en los sujetos jóvenes tratados con ZETIA\*. 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 (puntaje 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 (puntaje 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 (puntaje de Child Pugh > 9), no se recomienda el tratamiento con ezetimibe en estos pacientes (Ver PRECAUCIONES).

**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  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el AUC promedio de 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-transplante renal y recibiendo múltiples medicaciones, incluida ciclosporina) 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.

**Raza:** En base a los resultados de un meta-análisis de estudios farmacocinéticos, no hubo diferencias farmacocinéticas entre la población negra y la caucásica.

#### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

El paciente debe estar sometido a una dieta hipolipemiente adecuada y debe continuar con la misma durante el tratamiento con ZETIA\*. La dosis recomendada de ZETIA\* es 10 mg una vez por día, utilizado solo, con una estatina o con fenofibrato. ZETIA\* puede administrarse en cualquier momento del día, con o sin los alimentos.

**Uso en pacientes de edad avanzada:** No se requieren ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada (Ver Características según los pacientes [Poblaciones Especiales]).

**Uso en los pacientes pediátricos:** Niños y adolescentes  $\geq 10$  años: No se requieren ajustes de la dosis (Ver Características según los pacientes [Poblaciones Especiales]). Niños <10 años: No se recomienda el tratamiento con ZETIA\*.

**Uso en la insuficiencia hepática:** En los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child Pugh 5 a 6) no se requiere un ajuste de la dosis. El tratamiento con ezetimibe no se recomienda en los pacientes con disfunción hepática moderada (puntaje de Child Pugh 7 a 9) o grave (puntaje de Child Pugh > 9). (Ver PRECAUCIONES y Características según los pacientes [Poblaciones Especiales]).

**Uso en la insuficiencia renal:** No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (Ver Características según los pacientes [Poblaciones Especiales]).

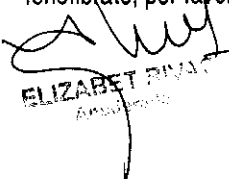
**Co-administración con secuestrantes de ácidos biliares:** ZETIA\* debe administrarse dos o más horas antes, o cuatro o más horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

#### CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación.
- Cuando ZETIA\* se administre en combinación con una estatina o con fenofibrato, por favor remitirse al Prospecto Interno de esa medicación en particular.

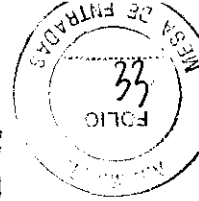
#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Cuando ZETIA\* se administre en combinación con una estatina o con fenofibrato, por favor remitirse al Prospecto Interno de esa medicación en particular.

  
ELIZABET RIVAS  
Administradora







**Enzimas hepáticas:** En estudios de co-administración controlados, en los que los pacientes recibieron ZETIA\* en combinación con una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas ( $\geq 3$  veces el límite superior normal [LSN]). Cuando ZETIA\* 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).

**Músculo esquelético:** En los ensayos clínicos no hubo una mayor incidencia de miopatía o rhabdomiolisis asociada con ZETIA\* en comparación con la rama control pertinente (placebo o estatina sola). Sin embargo, miopatía y rhabdomiolisis son reacciones adversas conocidas de las estatinas y otras drogas hipolipemiantes. En los ensayos clínicos, la incidencia de CPK  $> 10$  veces el LSN fue del 0,2 % para ZETIA\* versus el 0,1 % para el placebo, y del 0,1 % para ZETIA\* co-administrado con una estatina versus el 0,4 % para las estatinas solas. Durante la experiencia post-comercialización con ZETIA\* se han comunicado casos de miopatía y rhabdomiolisis, independientemente de la causalidad. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rhabdomiolisis estaban tomando una estatina antes de iniciar el tratamiento con ZETIA\*. No obstante, la rhabdomiolisis se ha comunicado muy raramente durante la monoterapia con ZETIA\* y muy raramente cuando se agregó ZETIA\* a agentes conocidos por presentar un incremento en el riesgo de rhabdomiolisis. Se debe advertir a todos los pacientes que inicien tratamiento con ZETIA\* acerca del riesgo de presentar miopatía, y pedirles que comuniquen a la brevedad la presencia de cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicados. En el caso de que se sospeche o diagnostique una miopatía, se debe discontinuar de inmediato la administración de ZETIA\* y de cualquier estatina que el paciente esté recibiendo en forma concomitante. La presencia de estos síntomas y de niveles de CPK  $> 10$  veces el LSN indican miopatía.

**Insuficiencia hepática:** Debido a que no se conocen los efectos del incremento de la exposición a ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, no se recomienda el empleo de ZETIA\* en estos pacientes (Ver Características según los pacientes [Poblaciones Especiales]).

**Fibratos:** No se ha estudiado la co-administración de ezetimibe con fibratos, exceptuando el fenofibrato. Por lo tanto, no se recomienda la co-administración de ZETIA\* y fibratos (con excepción del fenofibrato). (Ver Interacciones farmacológicas).

**Fenofibrato:** Si se sospecha colestiasis en un paciente que recibe ZETIA\* y fenofibrato, está indicada la realización de estudios de la vesícula biliar y debe considerarse una terapia hipolipemiente alternativa (Ver REACCIONES ADVERSAS y el Prospecto Interno de fenofibrato).

**Ciclosporina:** Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimibe en el curso de esquemas de tratamiento con ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en los pacientes que reciben ZETIA\* y ciclosporina (Ver Interacciones farmacológicas).

**Anticoagulantes:** Si se agrega ZETIA\* al tratamiento con warfarina, con otro anticoagulante cumarínico o con fluidionda, se debe vigilar adecuadamente el INR (International Normalized Ratio). (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 ezetimibe y las drogas que se sabe que son metabolizadas por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 ó N-acetiltransferasa. Ezetimibe no tuvo efectos sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida, o midazolam durante la co-administración de las drogas. La administración concomitante de cimetidina con ezetimibe no tuvo efectos sobre la biodisponibilidad de ezetimibe.

**Antiácidos:** La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimibe pero no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad del mismo. Este descenso de la tasa de absorción no se considera clínicamente significativo.

**Colestiramina:** La administración concomitante de colestiramina disminuyó el AUC promedio de ezetimibe total (ezetimibe + ezetimibe-glucurónido) aproximadamente un 55%. El incremento en la reducción del LDL-C derivado de agregar ezetimibe a la colestiramina puede verse reducido por esta interacción. Por lo tanto, ZETIA\* debe administrarse dos o más horas antes, o cuatro o más horas después de la administración de un sequestrante de ácidos biliares

**Ciclosporina:** En un estudio de ocho pacientes post-transplante renal con clearance de creatinina mayor de 50 ml/min con una dosis estable de ciclosporina, una única dosis de 10 mg de ezetimibe provocó un incremento de 3,4 veces (rango 2,3 a 7,9 veces) en el AUC promedio de ezetimibe total comparado con una población sana de control de otro estudio (n=17). En un estudio diferente, un paciente transplantado renal con insuficiencia renal

ELIZABET RIVAS

4

SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491

severa (clearance de creatinina de 13,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) que recibía múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina, demostró una exposición doce veces mayor al ezetimibe total en comparación con los casos control. En un estudio cruzado, de dos períodos, en 12 sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimibe durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7, dio lugar a un incremento promedio del 15 % en el AUC de la ciclosporina (rango 10 % de disminución a 51 % de aumento), en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola (Ver PRECAUCIONES).

**Fibratos:** La seguridad y eficacia de ezetimibe co-administrado con fenofibrato fue evaluada en un ensayo clínico (Ver REACCIONES ADVERSAS). No se ha estudiado la co-administración de ezetimibe con otros fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, dando lugar a coelitis. En un ensayo preclínico en perros, 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 ZETIA\* con fibratos (con excepción del fenofibrato) hasta que se estudie su uso en pacientes.

**Fenofibrato:** En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato aumentó las concentraciones de ezetimibe total aproximadamente 1,5 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo.

**Gemfibrozil:** En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozil aumentó las concentraciones de ezetimibe total aproximadamente 1,7 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles.

**Estatinas:** No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas durante la co-administración de ezetimibe con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

**Anticoagulantes:** La administración concomitante de ezetimibe (10 mg una vez por día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio realizado en doce adultos sanos de género masculino. Ha habido comunicaciones post-comercialización de aumento del INR (International Normalized Ratio) en pacientes a los que se agregó ZETIA\* al tratamiento con warfarina o fluidiona. La mayoría de estos pacientes también recibían otros medicamentos (Ver PRECAUCIONES).

#### **Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad y desarrollo:**

En estudios de dos años realizados en ratones y ratas, ezetimibe no fue carcinogénico. En una serie de pruebas *in vivo* e *in vitro* ezetimibe no resultó genotóxico. Las combinaciones de ezetimibe con atorvastatina, simvastatina, pravastatina o lovastatina no demostraron genotoxicidad en una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro*.

Ezetimibe no afectó la fertilidad de las ratas machos o hembras. Ezetimibe no fue teratogénico en ratas o conejos y no tuvo efecto sobre el desarrollo prenatal o posnatal. La administración concomitante de ezetimibe y estatinas no fue teratogénica en ratas. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas (fusión esternal, fusión de las vértebras caudales, reducción en el número de vértebras caudales) cuando ezetimibe (1000 mg/kg;  $\geq 146$  veces la exposición humana a 10 mg diarios, en base al AUC<sub>0-24 h</sub> de ezetimibe total) se administró en combinación con lovastatina (2,5 y 25 mg/kg), simvastatina (5 y 10 mg/kg), pravastatina (25 y 50 mg/kg) o atorvastatina (5, 25 y 50 mg/kg). La exposición a la forma farmacológicamente activa de la estatina varió de 1,4 (atorvastatina) a 547 (lovastatina) veces la exposición humana a 10 mg diarios (simvastatina o atorvastatina) ó 20 mg diarios (lovastatina y pravastatina), en base al AUC<sub>0-24 h</sub>.

#### **Uso durante el embarazo:**

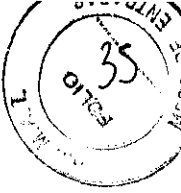
No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la droga durante el embarazo. Los estudios realizados en animales a los que se administró ezetimibe solo, no indican efectos nocivos directos o indirectos en lo que respecta a gestación, desarrollo fetal/embrionario, parto o desarrollo posnatal. No obstante, se recomienda precaución cuando se prescriba la droga a una mujer durante la gestación. Cuando ezetimibe se administró en combinación con lovastatina, simvastatina, pravastatina o atorvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios de desarrollo embrionario-fetal en ratas gestantes. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas. Cuando ezetimibe sea administrado en combinación con una estatina, por favor remitirse al Prospecto Interno de esa estatina en particular.

#### **Uso durante la lactancia:**

Los estudios en ratas han demostrado que ezetimibe se excreta en la leche. Se desconoce si la droga se excreta en la leche humana; por lo tanto, ZETIA\* no debe administrarse a las mujeres durante la lactancia, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el lactante.

ELIZABETH  
Anoderate

SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491

**REACCIONES ADVERSAS:**

Estudios clínicos de hasta 112 semanas de duración en los que se administró ZETIA\* 10 mg al día solo (N = 2.396), con una estatina (N = 11.308), o con fenofibrato (n = 185), los pacientes demostraron que ZETIA\* fue generalmente bien tolerado, las reacciones adversas fueron generalmente leves y transitorias, la incidencia global de los efectos adversos reportados con ZETIA\* fue similar a la reportada con placebo, y la tasa de discontinuación debido a experiencias adversas fue comparable entre ZETIA\* y placebo.

Las siguientes reacciones adversas, frecuentes ( $\geq 1 / 100$ ,  $< 1 / 10$ ) o poco frecuentes ( $\geq 1 / 1,000$ ,  $< 1 / 100$ ), relacionadas a la droga fueron reportadas en pacientes que toman ZETIA\* solo (n = 2.396) y con una mayor incidencia que con placebo (n = 1159), o en pacientes que toman ZETIA\* co-administrado con una estatina (n = 11.308) y con una incidencia mayor que administrando la estatina sola (n = 9.361).

**ZETIA\* ADMINISTRADO EN MONOTERAPIA:****Parámetros Bioquímicos:**

Poco frecuentes: Aumento de ALT y/o AST; Aumento de CPK sérica, Aumento de gamma-glutamil transferasa, pruebas de función hepática anormal.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

Poco frecuentes: Tos

**Trastornos gastrointestinales:**

Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, flatulencia

Poco frecuentes: dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, náuseas

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:**

Poco frecuentes: artralgia, espasmos musculares, dolor de cuello

**Trastornos metabólicos y nutricionales:**

Poco frecuentes: disminución del apetito

**Trastornos vasculares:**

Poco frecuentes: hipertensión, sofocos.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: dolor en el pecho; dolor.

**ZETIA\* CO-ADMINISTRADO CON UNA ESTATINA:****Parámetros Bioquímicos:**

Frecuentes: Aumento de ALT y/o AST

**Trastornos del Sistema Nervioso:**

Frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: parestesia

**Trastornos gastrointestinales**

Poco frecuentes: sequedad de boca, gastritis

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Poco frecuentes: prurito, sarpullido, urticaria

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:**

Frecuentes: mialgia

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

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Poco frecuentes: astenia, edema periférico.

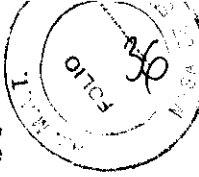
**ZETIA\* CO-ADMINISTRADO CON FENOFIBRATO:****Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: dolor abdominal.

En un estudio clínico multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo, llevado a cabo en pacientes con hiperlipidemia mixta, se trataron 625 pacientes por hasta 12 semanas y 576 pacientes por hasta 1 año. Este ensayo no fue diseñado para comparar grupos de tratamiento en lo que respecta a eventos infrecuentes. Las

ELIZABET  
ARQUIER

SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491



tasas de incidencia (IC 95%) para las elevaciones clínicamente importantes (> 3 veces el LSN, consecutivas) de las transaminasas séricas fueron del 4,5% (1,9; 8,8) y del 2,7% (1,2; 5,4) para la monoterapia con fenofibrato y la co-administración de ZETIA\* con fenofibrato, respectivamente, ajustadas por exposición al tratamiento. Las tasas de incidencia correspondientes a la colecistectomía fueron del 0,6% (0,0; 3,1) y del 1,7% (0,6; 4,0) para la monoterapia con fibrato y la co-administración de ZETIA\* con fenofibrato, respectivamente (Ver PRECAUCIONES). No se observaron elevaciones de la CPK > 10 veces el LSN en ninguno de los grupos de tratamiento de este estudio.

#### Valores de laboratorio:

En estudios clínicos controlados con monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas [(ALT y/o AST  $\geq$  3 veces el LSN, consecutiva] fue similar entre ZETIA\* (0,5 %) y placebo (0,3 %). En los ensayos de administración concomitante, la incidencia fue del 1,3 % en los pacientes tratados con ZETIA\* en combinación con una estatina y del 0,4 % en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones por lo general fueron asintomáticas, no se asociaron con colestasis y retornaron a los valores basales después de interrumpido el tratamiento o con la continuación del mismo (Ver PRECAUCIONES).

Los aumentos clínicamente importantes de CPK ( $\geq$  10 veces el LSN) en los pacientes tratados con ZETIA\*, administrado solo o en combinación con una estatina, fueron similares a las elevaciones observadas con el placebo o la estatina cuando se administraron solos, respectivamente.

#### Experiencia post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas se han reportado en la experiencia post-comercialización. Dado que han sido identificadas como reportes espontáneos, sus frecuencias verdaderas se desconocen y no pueden ser estimadas.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: trombocitopenia  
Trastornos del sistema nervioso: mareo, 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 PRECAUCIONES)  
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración: astenia  
Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria  
Trastornos hepato biliares: hepatitis, colelitiasis, colecistitis  
Trastornos psiquiátricos: depresión

#### SOBREDOSIS:

En estudios clínicos, la administración de ezetimibe, 50 mg/día a 15 sujetos sanos por hasta 14 días, ó 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria por hasta 56 días, y 40 mg /día a 27 pacientes con sitosterolemia homocigota por 26 semanas, generalmente fue bien tolerada.

Se han informado algunos casos de sobredosis con ZETIA\*; la mayor parte no estuvo asociada con experiencias adversas. Las experiencias adversas comunicadas no fueron graves.

Ante la eventualidad de una sobredosis se recomienda instituir tratamiento sintomático y de sostén.


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


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

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

#### PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 7, 14, 28 y 30 comprimidos.

  
ELIZABET RIVAS  
Apoderada

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
CÉCILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491

598

Restricted  
Confidential  
Limited access



**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y DE ALMACENAMIENTO:**

Conservar a temperatura inferior a los 30°C.  
Conservar en el envase original.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 50.813.  
Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

SCHERING-PLOUGH S.A. Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, prov. de Buenos Aires, Argentina.  
Representante de SCHERING-PLOUGH CORPORATION, EE.UU

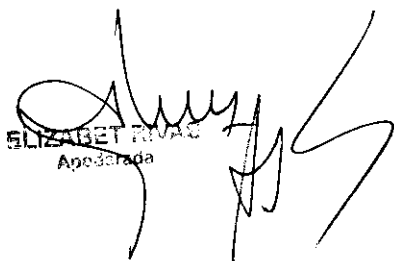
Elaborado por Schering-Plough Products, Pridco Industrial Park, State Road # 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771, Estados Unidos.


Fraccionado y Acondicionado en SCHERING-PLOUGH S.A. de C.V.,  
Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan, México, D.F., 16090, México.

\*Marca Registrada

Fecha última revisión: .....

LRN-058235-EZE-TB-CCDS-3

  
ELIZABET RIVAS  
Apechada

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
CECILIA B. ZELADA  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491