

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Ezetrol[®] 10 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de ezetimiba.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula y grabado con “414” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia primaria

Ezetrol, 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.

Ezetrol 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.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)

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

Sitosterolemia homocigótica (Fitosterolemia)

Ezetrol está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con sitosterolemia familiar homocigótica.

No se han terminado todavía los estudios para demostrar la eficacia de Ezetrol en la prevención de complicaciones de la aterosclerosis.

4.2 Posología y forma de administración

El paciente deberá seguir una dieta hipolipemiente adecuada, con la que debería continuar durante el tratamiento con Ezetrol.

La vía de administración es oral. La dosis recomendada es un comprimido de Ezetrol 10 mg al día. Ezetrol puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Cuando Ezetrol 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 de uso de la estatina.

Administración con secuestrantes de ácidos biliares

Ezetrol deberá tomarse al menos 2 horas antes ó 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Uso en pacientes ancianos

No se precisa el ajuste de dosis en pacientes ancianos (véase la sección 5.2).

Uso en pacientes pediátricos

Niños y adolescentes mayores de 10 años: No se precisa ajuste de dosis (véase la sección 5.2). Sin embargo, la experiencia clínica en niños y adolescentes (entre 9 y 17 años) es limitada.

Niños menores de 10 años: No se recomienda el uso de Ezetrol en niños menores de 10 años debido a que no hay suficientes datos sobre la seguridad y la eficacia (véase la sección 5.2).

Uso en la insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Ezetrol en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con Ezetrol en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child Pugh > 9). (Véanse las secciones 4.4 y 5.2.)

Uso en la insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (véase la sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Cuando Ezetrol se administre junto con una estatina, debe consultarse la Ficha Técnica de la especialidad farmacéutica.

La administración de Ezetrol junto con una estatina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

La administración de Ezetrol junto con una estatina está contraindicada en pacientes con hepatopatía activa o elevaciones persistentes y de origen desconocido de las transaminasas séricas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando Ezetrol se administra junto con una estatina, debe consultarse la Ficha Técnica de la especialidad farmacéutica.

Enzimas hepáticas

En ensayos clínicos controlados en los que se administró Ezetrol junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x límite superior de la normal [LSN]). Cuando se administre Ezetrol junto a una estatina, deben realizarse pruebas de función hepática al inicio del tratamiento y seguir las recomendaciones de la estatina a este respecto. (Véase la sección 4.8.)

Sistema músculo esquelético

En la experiencia post-comercialización con Ezetrol, se han comunicado casos de miopatía y rhabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rhabdomiólisis tomaban una estatina concomitantemente con Ezetrol. Sin embargo, se han comunicado muy raramente casos de rhabdomiólisis con Ezetrol en monoterapia y muy raramente con la adición de Ezetrol a otros fármacos que aumentan el riesgo de rhabdomiólisis. 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, Ezetrol, cualquier estatina y cualquiera de estos otros fármacos que el paciente esté tomando concomitantemente deben interrumpirse inmediatamente. Todos los pacientes que empiecen el tratamiento con Ezetrol 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 (véase la sección 4.8).

Insuficiencia hepática

Dado que no se conocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda la administración de Ezetrol (véase la sección 5.2).

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ezetrol cuando se administra junto con fibratos.

Si se sospecha coleditiasis en un paciente que está recibiendo Ezetrol y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse (véase las secciones 4.5 y 4.8).

Ciclosporina

Se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento con Ezetrol en pacientes que reciben ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo Ezetrol y ciclosporina (véase la sección 4.5).

Anticoagulantes

Si se añade Ezetrol a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe ser vigilado apropiadamente (véase la sección 4.5).

Excipientes

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa-o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

En los estudios preclínicos se ha demostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del sistema del citocromo P450. 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.

Antiácidos: 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.

Colestiramina: 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 Ezetrol a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción (véase la sección 4.2).

Fibratos: La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumenta la concentración total de ezetimiba aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente; no obstante, estos aumentos no se consideraron clínicamente relevantes.

En pacientes que están recibiendo Ezetrol y fenofibrato, los médicos deben conocer el posible riesgo de colelitiasis y enfermedad de la vesícula biliar (véanse las secciones 4.4 y 4.8).

Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo Ezetrol y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse (véase la sección 4.8).

No se ha estudiado la coadministración de Ezetrol con otros fibratos.

Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colelitiasis. En un estudio preclínico en el perro, ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar (véase la sección 5.3). Se desconoce la relevancia de este hallazgo preclínico en el ser humano.

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

Ciclosporina: En un estudio, la administración de una dosis única de 10 mg de Ezetrol a ocho pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min y en tratamiento estable con ciclosporina, produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) del área bajo la curva (ABC) media para ezetimiba total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n=17) que estaba recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio diferente, se encontró en un paciente con trasplante renal e insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros medicamentos, una exposición a ezetimiba total 12 veces superior a la encontrada en sujetos controles que estaban recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio cruzado de 2 periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días y una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7, resultó en un aumento medio del 15 % en el ABC de ciclosporina (intervalo del 10 % de descenso al 51 % de aumento), en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de ezetimiba y ciclosporina sobre la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con Ezetrol en pacientes que reciben ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo Ezetrol y ciclosporina (véase la sección 4.4).

Anticoagulantes: la administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en doce varones adultos sanos. Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaron Ezetrol con warfarina o fluindiona. Si se añade Ezetrol a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente (véase la sección 4.4).

4.6 Embarazo y lactancia

Ezetrol administrado junto con una estatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (véase la sección 4.3). En estos casos, debe consultarse la Ficha Técnica de la estatina.

Embarazo:

Solo se debe administrar Ezetrol 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 Ezetrol en monoterapia no han demostrado efectos lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal (véase la sección 5.3).

Lactancia:

No se debe utilizar Ezetrol durante la lactancia. Los estudios en la rata han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche. Se desconoce si ezetimiba se elimina en la leche humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, no se espera que Ezetrol influya sobre la capacidad de conducir y el uso de máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Estudios clínicos

En ensayos clínicos de 8 a 14 semanas de duración, se administró 10 mg de Ezetrol al día solo o con una estatina a 3.366 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas eran habitualmente leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre Ezetrol y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre Ezetrol y placebo.

En pacientes tratados con Ezetrol solo (n = 1.691), junto a una estatina (n = 1.675) o junto a fenofibrato (n=185), se comunicaron los siguientes acontecimientos adversos frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) relacionados con el fármaco:

Ezetrol administrado solo:

Trastornos del sistema nervioso: cefalea

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal y diarrea

Ezetrol coadministrado con una estatina:

Trastornos del sistema nervioso: cefalea y cansancio

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia y náuseas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia

Ezetrol coadministrado con fenofibrato:

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal

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 Ezetrol y fenofibrato completaron las 12 semanas de estudio y 230 pacientes tratados con Ezetrol y fenofibrato (incluyendo 109 que recibieron Ezetrol solo durante las primeras 12 semanas) completaron el 1 año de estudio. Este estudio no fue diseñado para comparar grupos de tratamiento por acontecimientos poco frecuentes. Las tasas de incidencia (IC 95%) para elevaciones clínicamente importantes ($> 3 \times$ 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 Ezetrol administrado concomitantemente con fenofibrato, respectivamente, ajustadas por exposición al tratamiento. Las tasas de incidencias correspondientes a colecistectomía fueron 0,6 % (0,0; 3,1) y 1,7 % (0,6; 4,0) para fenofibrato en monoterapia y Ezetrol administrado concomitantemente con fenofibrato, respectivamente (véanse las secciones 4.4 y 4.5).

Valores de laboratorio:

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST $\geq 3 \times$ LSN, consecutivas) fue similar con Ezetrol (0,5 %) y con placebo (0,3 %). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con Ezetrol 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 colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo. (Véase la sección 4.4.)

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK $> 10 \times$ LSN en 4 de 1674 (0,2 %) pacientes a los que se les administró Ezetrol solo frente a 1 de 786 (0,1 %) pacientes a los que se les administró placebo y de 1 de 917 (0,1 %) pacientes a los que se les administró Ezetrol y una estatina frente a 4 de 929 (0,4 %) pacientes a los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a Ezetrol en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola). (Véase la sección 4.4).

Experiencia post-comercialización

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) o muy raras ($< 1/10000$) en la experiencia tras la comercialización:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia (muy rara)

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea (rara), urticaria (rara), anafilaxia (muy rara) y angioedema (muy rara)

Trastornos gastrointestinales: náuseas (rara); pancreatitis (muy rara)

Trastornos hepato biliares: hepatitis (rara), coledocistitis (muy rara) y colecistitis (muy rara)

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia (rara); mialgia (rara); miopatía/rabdomiólisis (muy rara; véase la sección 4.4).

Valores de laboratorio: elevaciones de las transaminasas (rara), aumento de CPK (rara).

4.9 Sobredosis

En estudios 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 Ezetrol; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas comunicadas no han sido graves. En caso de sobredosis, deberán instituirse medidas sintomáticas y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros reductores del colesterol y de los triglicéridos, código ATC: C10A X09

Ezetrol pertenece a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Ezetrol es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes hipocolesterolemiantes (por ejemplo, estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fibrótico 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. En un ensayo clínico de 2 semanas de duración en el que se incluyeron 18 pacientes con hipercolesterolemia, Ezetrol inhibió la absorción intestinal de colesterol en un 54 % en comparación con el placebo.

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba para inhibir la absorción de colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción de [¹⁴C]-colesterol sin efecto sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL. Todavía no se han completado los estudios para demostrar la eficacia de Ezetrol en la prevención de las complicaciones de la aterosclerosis.

ENSAYOS CLÍNICOS

En ensayos clínicos controlados, Ezetrol tanto en monoterapia como administrado junto con una estatina, redujo significativamente el colesterol total (C-total), el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), la apolipoproteína B (Apo B) y los triglicéridos (TG) y aumentó el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia.

Hipercolesterolemia primaria

En un estudio doble ciego y controlado con placebo de 8 semanas de duración, se aleatorizaron 769 pacientes con hipercolesterolemia que ya estaban en monoterapia con una estatina y que no habían alcanzado el objetivo de C-LDL (2,6 a 4,1 mmol/l [100 a 160 mg/dl] dependiendo de las características basales) señalado por el *National Cholesterol Education Program* (NCEP), a 10 mg de Ezetrol o placebo, además de continuar recibiendo la estatina.

Entre los pacientes tratados con una estatina que no habían alcanzado el objetivo de C-LDL al inicio del estudio (~82 %), un porcentaje significativamente superior de pacientes aleatorizados a Ezetrol alcanzaron el objetivo de C-LDL en la evaluación final del estudio, en comparación con el porcentaje de pacientes aleatorizados a placebo (72% y 19%, respectivamente). Las reducciones correspondientes de C-LDL fueron significativamente diferentes (25% y 4% para Ezetrol frente a placebo, respectivamente). Además, Ezetrol, añadido al tratamiento previo con una estatina, disminuyó significativamente los valores de C-total, Apo B y TG y elevó los de C-HDL, en comparación con el placebo. Ezetrol o el placebo añadidos al tratamiento con una estatina redujeron la mediana de la proteína C reactiva un 10 % ó 0 % frente al basal, respectivamente.

En dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, con 1.719 pacientes con hipercolesterolemia primaria y de 12 semanas de duración, Ezetrol a dosis de 10 mg redujo significativamente los niveles de C-total (13%), C-LDL (19%), Apo B (14%) y TG (8%) y aumentó los niveles de C-HDL (3%) en comparación con el placebo. Además, Ezetrol no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de las vitaminas liposolubles A, D y E, no modificó el tiempo de protrombina y, como otros fármacos hipolipemiantes, no afectó a la producción de hormonas esteroideas por la corteza suprarrenal.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)

Un estudio aleatorizado, doble ciego y de 12 semanas de duración incluyó a 50 pacientes con diagnóstico clínico y/o genotípico de HFHo que estaban recibiendo atorvastatina o simvastatina (40 mg) con o sin aféresis de LDL concomitante. Ezetrol, administrado concomitantemente con atorvastatina (40 u 80 mg) o

simvastatina (40 u 80 mg), redujo significativamente el C-LDL en un 15% en comparación con el aumento de la dosis de la monoterapia de simvastatina o atorvastatina desde 40 a 80 mg.

Sitosterolemia homocigótica (fitosterolemia)

En un ensayo, doble ciego y controlado con placebo de 8 semanas de duración, se aleatorizaron 37 pacientes con sitosterolemia homocigótica a Ezetrol 10 mg (n=30) o placebo (n=7). Algunos pacientes recibían además otros tratamientos (p. ej., estatinas, resinas). Ezetrol redujo significativamente los dos esteroides vegetales principales, sitosterol y campesterol, un 21 % y 24 % frente al basal, respectivamente. Se desconocen los efectos sobre la morbilidad y la mortalidad en esta población al disminuir el sitosterol.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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_{max}) 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 de Ezetrol. Ezetrol puede administrarse con o sin alimentos.

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 semivida de ezetimiba y del complejo ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación: Tras la administración oral de ezetimiba marcada con C^{14} (20 mg) a voluntarios, ezetimiba total supuso aproximadamente el 93 % de la radiactividad total en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radiactividad administrada se recuperó 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 radiactividad detectables en plasma.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos

La absorción y el metabolismo de ezetimiba son similares en niños y adolescentes (10 a 18 años) y adultos. Con respecto a ezetimiba total, no hay diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 10 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes (edades, 9 a 17) se limita a pacientes con HFHo o sitosterolemia.

Pacientes geriátricos

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 Ezetrol. Por tanto, no se precisan ajustes de dosis en ancianos.

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 insuficiencia hepática leve (puntuación de Child Pugh de 5 ó 6) en comparación con los sujetos sanos. En un estudio en pacientes con insuficiencia hepática moderada (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 insuficiencia hepática leve. Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a Ezetrol en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child Pugh > 9), no se recomienda ezetimiba en estos pacientes (véase la sección 4.4).

Insuficiencia renal

Tras la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con enfermedad renal grave (n=8; CrCl medio ≤ 30 ml/min/1,73 m²), el valor medio del ABC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n=9). No se consideró que este resultado fuera clínicamente importante. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con afectación renal.

En este estudio, otro paciente (sometido a trasplante renal y en tratamiento con múltiples medicamentos, entre ellos ciclosporina) presentó un aumento de la exposición a ezetimiba total de 12 veces.

Sexo

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente más altas (aproximadamente 20 %) en las mujeres que en los hombres. Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los hombres y las mujeres tratados con Ezetrol. Por tanto, no se necesita ajustes de dosis en función del sexo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios en animales sobre toxicidad crónica de ezetimiba no identificaron órganos diana para efectos tóxicos. En perros tratados con ezetimiba ($\geq 0,03$ mg/kg/día) durante cuatro semanas, la concentración de colesterol en bilis en la vesícula se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año de duración en perros a los que se administraron dosis de hasta 300 mg/kg/día la incidencia de coleditiasis no aumentó ni se observaron otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la relevancia de estos datos para los humanos. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de Ezetrol.

En estudios en los que se administró ezetimiba junto a estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente aquellos que se asocian típicamente a las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solo. Esto se atribuye a interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el tratamiento concomitante. No se produjeron tales interacciones en los estudios clínicos. Se produjeron miopatías en ratas solo 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 administró 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.

6. INFORMACIONES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Croscarmelosa sódica
Lactosa monohidrato
Estearato magnésico
Celulosa microcristalina
Povidona (K29-32)
Laurilsulfato sódico

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de 30°C.
Blísters: Conservar en el envase original.
Frascos: Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blísters despegables unidosis de policlorotrifluoroetileno/PVC transparentes sellados a lámina de aluminio recubierta de vinilo, con fondo de papel y poliéster, en envases con 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ó 300 comprimidos.

Blísters para presionar de policlorotrifluoroetileno/PVC transparentes sellados a lámina de aluminio recubierta de vinilo en envases de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 ó 300 comprimidos.

Blísters unidosis para presionar de policlorotrifluoroetileno/PVC transparentes sellados a lámina de aluminio en envases de 50, 100 ó 300 comprimidos.

Frascos de HDPE con tapón de polipropileno, conteniendo 100 comprimidos.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MSD-SP Ltd.

Hertford Road
UK-Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido.

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.376

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

28 de abril de 2003.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2006

PRECIOS AUTORIZADOS:

EZETROL P.V.P.: 49,43 € P.V.P.-IVA: 51,41 €

CON RECETA MÉDICA. REEMBOLSADO POR LA SEGURIDAD SOCIAL

Ezetrol/FT/Noviembre 06/4