

PRS/CVL/jcs
Nº Ref.:MT762751/16

**MODIFICA A MERCK SHARP & DOHME (I.A.) LLC,
RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO EZETROL
COMPRIMIDOS 10 mg (EZETIMIBA), REGISTRO
SANITARIO Nº F-13215/13**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 3234/17

Santiago, 17 de febrero de 2017

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de MERCK SHARP & DOHME (I.A.) LLC, por la que solicita **aprobación de nueva indicación terapéutica** para el producto farmacéutico **EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg (EZETIMIBA)**, registro sanitario Nº F-13215/13; el acuerdo de la Primera Sesión de Grupo de Trabajo para Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos, de fecha 26 de enero de 2017; el Informe Técnico respectivo;

CONSIDERANDO: PRIMERO: Que para la indicación solicitada "*Prevención de eventos cardiovasculares mayores en la enfermedad renal crónica: EZETROL, administrado con simvastatina, está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (infarto del miocardio no fatal o muerte por causa cardíaca, accidente cerebrovascular o cualquier procedimiento de revascularización) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)*" , la evidencia aportada por el solicitante resulta insuficiente en relación al balance beneficio-riesgo respecto a su enfermedad basal, ya que el uso de estatinas en pacientes renales se encuentra restringida; **SEGUNDO:** Que la evaluación se basa en lo estipulado en la solicitud de modificación terapéutica; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- APRUÉBASE la **nueva indicación terapéutica** para el producto farmacéutico **EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg (EZETIMIBA)**, registro sanitario Nº **F-13215/13**, inscrito a nombre de **MERCK SHARP & DOHME (I.A.) LLC**.

La nueva indicación terapéutica aprobada consiste en: "EZETROL, administrado con una estatina, está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (muerte por causa cardiovascular, infarto del miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable o necesidad de revascularización) en pacientes con enfermedad coronaria (EC)."

2.- Los folletos de información al profesional y al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente resolución.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
Q.F. XIMENA GONZÁLEZ FRUGONE

**JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD



	ENTREGA DE DOCUMENTOS	Versión 2
		Ult. Versión 05/04/2016
SECCIÓN GESTIÓN DE TRAMITES	RG - 05 - IT - 664 - 00 - 001	1 de 1

FECHA: 27/02/12

NOMBRE DE LA EMPRESA: MEDIC SHAPPI

RETIRADO POR: IVAN DIAZ CANAL

RUT: 76069340 FIRMA: [Signature]

TELEFONO: 226118800

DESCRIPCION DE DOCUMENTOS

REF: MT762751 RES/CER/OFIC/GUIA 3234 C12

REF: MT762809 RES/CER/OFIC/GUIA 3235 C1A

REF: _____ RES/CER/OFIC/GUIA _____

REF: _____ RES/CER/OFIC/GUIA _____

REF: _____ RES/CER/OFIC/GUIA _____

REF: _____ RES/CER/OFIC/GUIA _____

REF: _____ RES/CER/OFIC/GUIA _____

REF: _____ RES/CER/OFIC/GUIA _____

REF: _____ RES/CER/OFIC/GUIA _____

REF: _____ RES/CER/OFIC/GUIA _____

OTROS: _____

ENTREGADO POR: _____

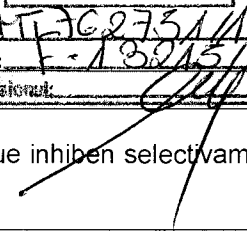
DUPLICADO CLIENTE

SECCIÓN GESTIÓN DE TRAMITES
CONSULTA SECRETARIA CALDERON

undurraga Ti.com

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
20 FEB 2017	
N° Ref.:	MT762751/16
N° Registro:	F-13215/13
Firma Profesional:	

I. CLASE TERAPÉUTICA

EZETROL (ezetimiba) pertenece a una nueva clase de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de esteroides vegetales relacionados.

II. INDICACIONES***Hipercolesterolemia Primaria***

EZETROL, administrado con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) o solo, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir las concentraciones elevadas de colesterol total (C-total), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos y colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (no-C-HDL) y para aumentar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad en los pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar).

EZETROL, administrado en una combinación con fenofibrato, está indicado como terapia adjunta a la dieta para la reducción del C-total elevado, C-LDL, Apo B, y del no-C-HDL en pacientes con hiperlipidemia mixta.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

EZETROL, administrado con una estatina, está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (muerte por causa cardiovascular, infarto del miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable o necesidad de revascularización) en pacientes con enfermedad coronaria (EC).

Prevención de eventos cardiovasculares mayores en la enfermedad renal crónica

~~EZETROL, administrado con simvastatina, está indicado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (infarto del miocardio no fatal o muerte por causa cardíaca, accidente cerebrovascular o cualquier procedimiento de revascularización) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).~~

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HFHo)

EZETROL, administrado con una estatina, está indicado para disminuir las concentraciones elevadas de C-total y de C-LDL en los pacientes con HFHo. Los pacientes pueden recibir también tratamientos adyuvantes (por ej. aféresis de LDL).

Sitosterolemia Homocigota (Fitosterolemia)

EZETROL está indicado como tratamiento adjunto a la dieta para disminuir las concentraciones elevadas de sitosterol y campesterol en los pacientes con sitosterolemia familiar homocigota.

III. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

El paciente debe estar bajo una dieta apropiada que reduzca los lípidos y debe continuar bajo esta dieta durante el tratamiento con EZETROL.

Uso en pacientes con Hipercolesterolemia primaria

La dosis recomendada de EZETROL es de 10 mg una vez al día, solo, con una estatina, o con fenofibrato. EZETROL puede ser administrado a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Uso en pacientes con Enfermedad Coronaria***Terapia combinada con una estatina***

Para reducir el aumento de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria, EZETROL de 10 mg puede administrarse con una estatina con beneficios cardiovasculares comprobados.

Uso en Pacientes con Deterioro Renal / Enfermedad Renal Crónica***Monoterapia***

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

No se requiere ajustar la dosis de EZETROL en los pacientes con deterioro renal.

Terapia Combinada con Simvastatina

En pacientes con deterioro renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1.73 m²), no se requiere ajustar la dosis de EZETROL o simvastatina. En los pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular <60 mL/min/1.73 m², la dosis de EZETROL es de 10 mg y la dosis de simvastatina es de 20 mg una vez al día por la noche. En estos pacientes, el uso de dosis altas de simvastatina debería ser estrechamente monitorizado. (Ver V. PRECAUCIONES).

Uso en Pacientes de Edad Avanzada

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

Uso en Pacientes Pediátricos

Niños y adolescentes ≥ 10 años: No se requiere ajuste de dosis.

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

Niños y adolescentes de 10 años o mayores (estado puberal: varón: Escala de Tanner II o superior; mujer: al menos un año después de la primera menstruación): No se precisa ajuste de dosis. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes (entre 10 y 17 años de edad) es, sin embargo, limitada.

Cuando EZETROL se administra junto con una estatina en niños, deben consultarse las instrucciones posológicas de la estatina.

Niños menores de 10 años: no se recomienda el tratamiento con EZETROL.

Uso en Deterioro Hepático

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9). (Ver V. PRECAUCIONES).

Coadministración con secuestradores de ácidos biliares

La administración de EZETROL debe ocurrir ya sea 2 horas o más antes, ó 4 horas o más después de la administración de un secuestrador de ácidos biliares.

IV. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

La combinación de EZETROL con una estatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa o con elevaciones persistentes inexplicadas en las transaminasas séricas.

~~Todas las estatinas están contraindicadas en embarazo y lactancia.~~

Cuando se administre EZETROL con una estatina o fenofibrato, por favor remítase al prospecto de ese medicamento en particular.

V. PRECAUCIONES

Cuando se vaya a administrar EZETROL con una estatina o fenofibrato, por favor remítase al prospecto de ese medicamento en particular.

Enzimas Hepáticas

En ensayos controlados de coadministración en pacientes a los que se les administraron EZETROL y una estatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (≥ 3 veces el límite superior de la normal [LSN]). Cuando se administra EZETROL concomitantemente con una estatina, se deben realizar pruebas de función

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

hepática al iniciar el tratamiento y de acuerdo con las recomendaciones sobre el empleo de la estatina. (Ver IX. EFECTOS COLATERALES).

En los resultados de la reducción en IMPROVED: en el ensayo internacional de eficacia de Vytorin (IMPROVE-IT), se aleatorizaron 18.144 pacientes con EC para recibir 10/40 mg al día de ezetimiba/simvastatina (n=9.067) o 40 mg al día de simvastatina (n=9.077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de transaminasas (≥ 3 veces el LSN) fue del 2,5 % para ezetimiba/simvastatina y del 2,3 % para la simvastatina. (Consulte X. EFECTOS COLATERALES.)

En un estudio clínico controlado en el cual más de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron randomizados para recibir EZETROL 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg al día (n=4.650) o placebo (n=4.620) (período de seguimiento promedio de 4,9 años), la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 veces el límite superior de la normal [LSN]) fue de 0,7% para EZETROL combinado con simvastatina y 0,6% para el placebo. (Ver IX. EFECTOS COLATERALES).

Músculo Esquelético

En estudios clínicos, no hubo exceso de miopatía o rabdomiolisis asociados con EZETROL comparado con el brazo relevante de control (placebo o estatina sola). Sin embargo, la miopatía y la rabdomiolisis son reacciones adversas conocidas de las estatinas y de los agentes reductores de lípidos. En estudios clínicos, la incidencia de CPK >10 X LSN fue de 0.2% para EZETROL comparado con 0.1% para placebo, y 0.1% para EZETROL coadministrado con estatina comparado con 0.4% para estatina sola.

En experiencias postcomercialización con EZETROL sin tomar en cuenta la causalidad, se han reportado casos de miopatía y rabdomiolisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiolisis estaban tomando una estatina antes de iniciar el tratamiento con EZETROL. Sin embargo, la rabdomiolisis se ha reportado muy raramente en la monoterapia con EZETROL y muy raramente con la suma de EZETROL a la terapia con agentes que se sabe que están asociados a un riesgo mayor de rabdomiolisis. Todos los pacientes que empiezan la terapia con EZETROL deben ser advertidos del riesgo de miopatía y se les debe pedir que reporten prontamente cualquier dolor muscular inexplicable, debilidad o sensibilidad. EZETROL y cualquier estatina que el paciente esté tomando concomitantemente debe ser discontinuado inmediatamente si se diagnostica o se sospecha miopatía. La presencia de estos síntomas y los niveles mayores de 10 veces el límite superior normal de la fosfoquinasa creatina (CPK) señalan la existencia de miopatía.

En IMPROVE-IT, se aleatorizaron 18.144 pacientes con CHD para recibir 10/40 mg al día de ezetimiba/simvastatina (n=9.067) o 40 mg al día de simvastatina (n=9.077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue del 0,2 % para ezetimiba/simvastatina y del 0,1 % para simvastatina, donde se definió a la miopatía como una debilidad o un dolor muscular inexplicable, con CK en suero ≥ 10 veces el LSN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y <10 veces el LSN. La incidencia de rabdomiolisis fue del 0,1 % para ezetimiba/simvastatina y del 0,2% para simvastatina, donde se definió a la rabdomiolisis como una debilidad o un dolor muscular inexplicable, con CK en suero ≥ 10 veces el LSN, con evidencia de lesión renal ≥ 5 veces el LSN y <10 veces el LSN en dos ocasiones consecutivas con evidencia de lesión renal o CK ≥ 10.000 IU/L. sin evidencia de lesión renal. (Consulte X. EFECTOS SECUNDARIOS.)

En un estudio clínico en el cual más de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron randomizados para recibir EZETROL 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg al día (n=4.650) o placebo (n=4.620) (período de seguimiento promedio de 4,9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiolisis fue de 0,2% para EZETROL combinado con simvastatina y 0,1% para el placebo. (Ver X. EFECTOS COLATERALES).

Insuficiencia Hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la mayor exposición a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con EZETROL a estos pacientes.

Fibratos

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de ezetimiba coadministrado con fibratos distintos a fenofibrato, por lo que no se recomienda la coadministración de EZETROL y fibratos (distintos a fenofibrato) (ver IX. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Fenofibrato

Si se sospecha coleditiasis en los pacientes que estén recibiendo EZETROL y fenofibrato, se indican estudios de la vesícula biliar y se debe considerar terapia alternativa para disminuir los lípidos (ver X. EFECTOS COLATERALES y el inserto en el empaque de fenofibrato).

Ciclosporina

Se debe tener cuidado al iniciar ezetimiba junto con ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben ser vigiladas en pacientes que estén recibiendo EZETROL con ciclosporina (ver IX. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Anticoagulantes

Si se suma EZETROL a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, se debe monitorizar apropiadamente el rango internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés). (Ver IX. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

VI. EMBARAZO

No hay datos clínicos sobre la administración de ezetimiba a mujeres embarazadas. Estudios en animales donde se administró no indicaron efectos negativos, directos o indirectos, con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Cuando ezetimiba es dado con lovastatina, simvastatina, pravastatina o atorvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en estudios de desarrollo embrio-feta en ratas preñadas. En conejos preñados, se observó una baja incidencia en malformaciones esqueléticas.

EZETROL deberá ser administrado durante el embarazo sólo si el beneficio justifica el riesgo para el feto.

Cuando se vaya a administrar ezetimiba con una estatina, por favor remítase al folleto de esa estatina en particular.

VII. MADRES EN LACTANCIA

Los estudios en ratas han mostrado que ezetimiba es excretado en la leche. No se sabe si también es excretado en la leche humana, por lo que no se debe administrar EZETROL a mujeres en período de lactancia, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el lactante.

VIII. USO PEDIÁTRICO

La seguridad y eficacia de EZETROL coadministrado con simvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica se han evaluado en un ensayo clínico controlado en adolescentes varones (escala de Tanner II o superior) y en mujeres que tenían por lo menos un año después de la menarquia. Los pacientes adolescentes tratados con EZETROL y simvastatina en dosis superior a 40 mg / día tenían un perfil de reacciones adversas similar a la de los pacientes adultos tratados con EZETROL y simvastatina. En este estudio controlado, no hubo ningún efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en los adolescentes varones o mujeres, o ningún efecto en la duración del ciclo menstrual en las niñas. (ver III. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN; X. EFECTOS COLATERALES). Sin embargo, no se ha estudiado el efecto de ezetimiba sobre el crecimiento y la maduración sexual en períodos de tratamiento superiores a 33 semanas.

No se ha estudiado la eficacia y seguridad a largo plazo, de la administración de EZETROL junto con dosis de simvastatina superiores a 40 mg al día en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años de edad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

No se ha estudiado la eficacia y seguridad a largo plazo, de la administración de EZETROL junto con simvastatina en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad (Ver secciones 4.2 y 4.8).

No se ha estudiado la eficacia a largo plazo de la terapia con EZETROL en pacientes menores de 17 años de edad para reducir la morbilidad y mortalidad en la edad adulta.

IX. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Los estudios preclínicos han mostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450. No se ha observado interacción farmacocinética de importancia clínica entre ezetimiba y los medicamentos que se conocen ser metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o N-acetiltransferasa.

La coadministración de ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida o midazolam IV. La coadministración de cimetidina y ezetimiba no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad de ezetimiba.

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto en la biodisponibilidad de ezetimiba. Esta disminución de la tasa de absorción de ezetimiba no se considera clínicamente significativa.

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva promedio de ezetimiba total (ezetimiba + glucurónido de ezetimiba) aproximadamente 55%. La reducción adicional en C-LDL por el agregado de ezetimiba a la colestiramina puede aminorarse por esta interacción.

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes con trasplante renal con depuración de creatinina mayor de 50 mL/min bajo una dosificación estable de ciclosporina, una única dosis de 10 mg de ezetimiba aumentó 3.4 veces (rango, 2.3 a 7.9 veces) el ABC promedio de ezetimiba total en comparación con una población control sana de otro estudio (n=17). En otro estudio, un paciente con trasplante renal e insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 13.2 mL/min/1.73 m²) que estaba recibiendo múltiples medicamentos, incluyendo ciclosporina, demostró una exposición a ezetimiba total 12 veces mayor que los controles. En un estudio alternado de dos periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba por 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7 resultó en un aumento promedio de 15% en el ABC de ciclosporina (un rango de 10% de disminución a 51% de aumento) comparado con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola (ver V. PRECAUCIONES).

~~Pacientes en tratamiento con ezetimiba y ciclosporina deberán ser cuidadosamente monitorizados.~~

Fibratos: La seguridad y eficacia de ezetimiba co-administrada con fenofibrato ha sido evaluada en un estudio clínico (ver X. EFECTOS COLATERALES); la co-administración de ezetimiba con otros fibratos no ha sido estudiada. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol con la bilis y producir así colelitiasis. En un estudio preclínico en perros, ezetimiba aumentó el contenido de colesterol de la bilis vesicular. Aunque se desconoce la importancia de este hallazgo preclínico para los seres humanos, no se recomienda la coadministración de EZETROL y fibratos (distintos a fenofibrato) hasta que se estudie su uso en pacientes.

Fenofibrato: en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de ezetimiba con fenofibrato aumentó las concentraciones de ezetimiba aproximadamente 1,5 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo.

Gemfibrozilo: en un estudio farmacocinético, la administración concomitante con gemfibrozilo aumentó las concentraciones totales de ezetimiba 1,7 veces. No hay datos clínicos disponibles.

Estatinas: No se observó interacción farmacocinética de importancia clínica cuando se administró ezetimiba con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

Anticoagulantes: La administración concomitante de ezetimiba (dosis diarias de 10 mg) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de la warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio de doce hombres adultos saludables. Ha habido reportes postcomercialización de aumento en el rango internacional normalizado en pacientes que se les adicionó EZETROL a la terapia con warfarina, o fluindiona. La mayoría de estos pacientes estaban tomando otros medicamentos también. (Ver V. PRECAUCIONES).

X. EFECTOS COLATERALES

Los estudios clínicos de hasta 112 semanas de duración en los que se administraron 10 mg diarios de EZETROL solo (n=2.396) o con una estatina (n=11.308), o con fenofibrato (n=185) los pacientes demostraron que EZETROL fue generalmente bien tolerado, la incidencia global de efectos colaterales reportados con EZETROL fue similar al reportado con placebo y la tasa de discontinuación por reacciones adversas fueron similares entre EZETROL y placebo.

Las siguientes reacciones adversas comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o poco comunes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) relacionadas con el medicamento fueron reportadas en pacientes tratados con EZETROL solo (n=2.396) y con una mayor incidencia que el placebo (n=1.159), o en pacientes que toman EZETROL co-administrado con una estatina (n=11.308) y con una incidencia mayor de estatina administrada sola (n=9.361).

Con EZETROL administrado solo:

Investigaciones:

Poco comunes: ALT y/o AST, CPK sanguíneo y gamma-glutamilttransferasa incrementadas; pruebas de función hepática anormal.

Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos:

Poco comunes: tos.

Desórdenes Gastrointestinales:

Comunes: dolor abdominal; diarrea; flatulencia.

Poco comunes: dispepsia; reflujo gastroesofágico; náuseas.

Desórdenes Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo:

Poco comunes: artralgia; espasmos musculares; dolor de cuello.

Desórdenes Metabólicos y Nutricionales:

Poco comunes: disminución del apetito.

Desórdenes Vasculares:

Poco comunes: bochornos; hipertensión.

Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración:

Comunes: fatiga.

Poco comunes: dolor en el pecho, dolor.

Con EZETROL coadministrado con una estatina:

Investigaciones:

Comunes: ALT y/o AST incrementada.

Desórdenes del Sistema Nervioso:

Comunes: dolor de cabeza.

Poco comunes: parestesia.

Desórdenes Gastrointestinales:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

Poco comunes: sequedad de boca; gastritis.

Desórdenes de la Piel y del Tejido Subcutáneo:

Poco comunes: prurito; erupción cutánea; urticaria.

Desórdenes Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo:

Comunes: mialgia.

Poco comunes: dolor de espalda; debilidad muscular; dolor en las extremidades.

Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración:

Poco comunes: astenia, edema periférico.

EZETROL coadministrado con fenofibrato:

Desórdenes Gastrointestinales:

Común: dolor abdominal.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, placebo controlado, en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados hasta por 12 semanas y 576 hasta por 1 año. Este estudio no fue diseñado para comparar grupos de tratamiento para eventos infrecuentes. Tasas de incidencia (95% CI) para elevaciones clínicamente importantes (> 3 veces LSN, consecutiva) en las transaminasas séricas fueron 4.5% (1.9, 8.8) y 2.7% (1.2, 5.4) para la monoterapia con fenofibrato y EZETROL coadministrado con fenofibrato, respectivamente, ajustado por la exposición al tratamiento. Las correspondientes tasas de incidencia por colescistectomía fueron 0.6% (0.0, 3.1) y 1.7% (0.6, 4.0) para la monoterapia con fenofibrato y EZETROL coadministrado con fenofibrato, respectivamente (ver V. PRECAUCIONES). No hubo elevaciones de CPK $> 10 \times$ LSN en ninguno de los grupos de tratamiento en este estudio.

Pacientes con enfermedad coronaria

En el estudio IMPROVE-IT que involucró a 18.144 pacientes tratados con 10/40 mg de ezetimiba/simvastatina ($n=9.067$; al 6 % de los cuales se le realizó un ajuste ascendente de la dosis para ezetimiba/simvastatina de 10/80 mg) o 40 mg de simvastatina ($n=9.077$; al 27 % de los cuales se le realizó un ajuste ascendente de la dosis para simvastatina a 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante una mediana del período de seguimiento de 6,0 años. Las tasas de interrupción debida a experiencias adversas fueron del 10,6 % para pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina y del 10,1 % para pacientes tratados con simvastatina. La incidencia de miopatía fue del 0,2 % para ezetimiba/simvastatina y del 0,1 % para simvastatina, donde se definió a la miopatía como una debilidad o un dolor muscular inexplicables con CK en suero ≥ 10 veces el LSN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1 % para ezetimiba/simvastatina y del 0,2% para simvastatina, donde se definió a la rabdomiólisis como una debilidad o un dolor muscular inexplicables, con CK en suero ≥ 10 veces el LSN, con evidencia de lesión renal, ≥ 5 veces el LSN y < 10 veces el LSN en dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 UI/L. sin evidencia de lesión renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de transaminasas (≥ 3 veces el LSN) fue del 2,5 % para ezetimiba/simvastatina y del 2,3 % para simvastatina. (Ver V. PRECAUCIONES.) Los efectos adversos relacionados con la vesícula biliar se registraron en el 3,1 % en comparación con el 3,5 % de los pacientes asignados a ezetimiba/simvastatina y simvastatina, respectivamente. La incidencia de hospitalizaciones por colecistectomía fue del 1,5 % en ambos grupos de tratamiento. El cáncer (definido como cualquier nueva neoplasia maligna) se diagnosticó durante el ensayo en el 9,4 % en comparación con el 9,5 %, respectivamente.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

El Estudio del Corazón y de la Protección Renal (SHARP), con más de 9000 pacientes tratados con una combinación a dosis fija de EZETROL 10 mg con simvastatina 20 mg al día ($n=4650$) o placebo ($n=4620$), los perfiles de seguridad fueron comparables en una mediana de seguimiento de 4,9 años. En este ensayo, sólo eventos adversos graves y abandonos debidos a eventos adversos fueron registrados. Las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron comparables (10,4% en pacientes tratados con EZETROL combinado con simvastatina, 9,8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0,2% en pacientes tratados con EZETROL combinado con simvastatina y de 0,1% en pacientes tratados con placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

Elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3 veces LSN) ocurrió en 0,7% de los pacientes tratados con EZETROL en combinación con simvastatina en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con placebo (Ver V. PRECAUCIONES). En este ensayo, no hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de eventos adversos pre-especificados, incluyendo cáncer (9,4% para EZETROL combinado con simvastatina, 9,5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de cálculos biliares o pancreatitis.

Pacientes Pediátricos (10 a 17 años de edad)

En un estudio con pacientes adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica ($n = 248$), la seguridad y perfil de tolerabilidad del grupo de EZETROL co-administrado con simvastatina fue similar al de los pacientes adultos de EZETROL coadministrado con simvastatina (véase VIII. USO PEDIÁTRICO).

Valores de laboratorio

En los ensayos clínicos controlados con ezetimiba solo, la incidencia de aumentos clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST ≥ 3 veces el LSN) fue similar con EZETROL (0.5%) y placebo (0.3%). En los ensayos de coadministración, la incidencia fue de 1.3% en los pacientes tratados con EZETROL coadministrado con una estatina y de 0.4% para los pacientes tratados con estatina sola. Generalmente estos aumentos fueron asintomáticos, no se asociaron con colestasis, y volvieron a los valores normales al suspender o al continuar el tratamiento. (Ver V. PRECAUCIONES).

Las elevaciones clínicamente importantes de CPK (≥ 10 veces el LSN) en pacientes tratados con EZETROL administrado sólo o con una estatina fueron similares a las elevaciones observadas con placebo o estatina administrada sola, respectivamente.

Experiencias postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas sin hacer una evaluación de la causalidad en experiencias postcomercialización:

Desórdenes de la Sangre y del Sistema Linfático: trombocitopenia.

Desórdenes del Sistema Nervioso: mareos; parestesia.

Desórdenes Gastrointestinales: pancreatitis; estreñimiento.

Desórdenes de la Piel y del Tejido Subcutáneo: eritema multiforme.

Desórdenes Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: mialgia; miopatía/rabdomiólisis (Ver V PRECAUCIONES).

Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración: astenia.

Desórdenes del Sistema Inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, angioedema, erupción cutánea y urticaria.

Desórdenes Hepatobiliares: hepatitis, colelitiasis, colecistitis.

Desórdenes Psiquiátricos: depresión.

XI. SOBREDOSIFICACIÓN

En los estudios clínicos, la administración de 50 mg diarios de ezetimiba a 15 personas sanas durante hasta 14 días, 40 mg diarios a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante hasta 56 días, y 40 mg diarios a 27 pacientes con sitosterolemia homocigota durante 26 semanas, fue generalmente bien tolerada.

Se han reportado pocos casos de sobredosificación con EZETROL; la mayoría de los cuales no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas reportadas no fueron serias. En caso de una sobredosis se deben aplicar medidas sintomáticas y de sostén.

XII. CONSERVACIÓN

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

Conservar a no más de ~~30~~ **X** (según lo autorizado en el registro sanitario) °C. Manténgase en el envase original.

XIII. PRESENTACIÓN

EZETROL 10 mg está disponible en estuche de ~~28~~ **X** (según lo autorizado en el registro sanitario) comprimidos.

XIV. COMPOSICIÓN

Cada comprimido de EZETROL contiene:

Ezetimiba 10 mg.

Excipientes: ~~Croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polividona y laurilsulfato de sodio.~~ (según última fórmula aprobada en el registro sanitario)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

EZETROL® COMPRIMIDOS 10 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

20 FEB 2017

N° Ref.: MT 762751/16
N° Registro: F-13215/13
Firma Profesional: [Firma]

Por favor lea cuidadosamente este folleto antes de empezar a tomar su medicamento, incluso si usted ya la ha tomado anteriormente. alguna de la información puede haber cambiado. Usted también debe leer la información suministrada con los otros medicamentos que esté tomando actualmente.

Recuerde que su médico le ha prescrito este medicamento sólo para usted. No se lo dé nunca a otra persona.

¿Qué es EZETROL?

EZETROL (ezetimiba) es un comprimido que contiene 10 mg de ezetimiba como ingrediente activo.

Además, EZETROL contiene los siguientes ingredientes inactivos (excipientes): Croscarmelosa sódica, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polividona y laurilsulfato de sodio.

- EZETROL es un medicamento para reducir el colesterol.
- EZETROL reduce el colesterol total elevado, el colesterol LDL ("malo"). y triglicéridos y aumenta el colesterol HDL ("bueno").
- EZETROL puede ser tomado en adición a la dieta, solo o con otros medicamentos para reducir el colesterol, conocidos como *estatinas*, o con fenofibrato, otro medicamento para reducir el colesterol.
- EZETROL es para adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) donde sus niveles de colesterol son muy altos y cuando una dieta por si sola no puede disminuir los niveles adecuadamente.
- Para adultos, EZETROL puede ser tomado con fenofibrato, otro medicamento para reducir el colesterol, en adición de una dieta.
- Para pacientes con enfermedades coronarias, EZETROL combinado con medicamentos para reducir el colesterol, llamados estatinas, reduce el riesgo de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular, cirugía para incrementar el flujo sanguíneo al corazón u hospitalización por dolor en el pecho
- ~~EZETROL es para pacientes cuyos niveles de colesterol están demasiado altos y para cuando la dieta sola no logra reducir adecuadamente estos niveles.~~
- ~~EZETROL combinado con un medicamento para reducir el colesterol llamado simvastatina es también para los pacientes que tienen una condición en la cual los riñones no están funcionando apropiadamente. Las personas con esta condición tienen un mayor riesgo de ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y ciertos tipos de cirugía de corazón. Se ha demostrado que EZETROL combinado con simvastatina reducen este riesgo. Para estos~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

~~pacientes EZETROL combinado con simvastatina reduce el riesgo de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y cirugía para incrementar el flujo sanguíneo.~~

¿Cómo actúa EZETROL?

- EZETROL actúa disminuyendo la absorción de colesterol en el intestino delgado. Las estatinas y el fenofibrato disminuyen el colesterol de una manera diferente, ellos actúan en el hígado.
- EZETROL se suma al efecto reductor del colesterol de las estatinas y fenofibrato.

¿Por qué mi médico me ha recetado EZETROL?

Su médico le ha prescrito EZETROL para reducir la cantidad de colesterol y triglicéridos en su sangre. El colesterol es una de varias sustancias grasas que se encuentran en el torrente sanguíneo. Su colesterol total se compone principalmente de colesterol LDL y HDL.

El colesterol LDL es frecuentemente llamado colesterol “malo” porque se puede acumular en la pared de sus arterias y formar placas. Eventualmente, esta formación de placas puede estrechar las arterias. Este estrechamiento puede enlentecer o bloquear el flujo de sangre a los órganos vitales como el corazón o el cerebro. Este bloqueo del flujo sanguíneo puede resultar en un ataque al corazón o un accidente cerebrovascular.

El colesterol HDL es comúnmente llamado colesterol “bueno” porque ayuda a evitar que el colesterol malo se acumule en las arterias y protege contra la enfermedad cardíaca.

Los triglicéridos son otro tipo de grasas en su sangre que pueden incrementar el riesgo de enfermedad cardíaca.

Si usted tiene sitosterolemia, su médico le ha prescrito EZETROL para disminuir el nivel de esteroides vegetales en su sangre.

¿Cómo se puede tratar el colesterol elevado?

El colesterol elevado se puede tratar, principalmente, de dos maneras:

Cambios en el estilo de vida — incluye dieta reductora de colesterol, aumento de la actividad física y control del peso.

Medicamentos — para ayudar a reducir el colesterol, los medicamentos reductores del colesterol se emplean junto con cambios en el estilo de vida. Su doctor le ha prescrito EZETROL para ayudar a reducir su colesterol.

¿Qué debo saber antes y mientras tomo EZETROL?

Es importante que continúe tomando EZETROL diariamente tal como le indicó su médico.

Aunque usted esté tomando medicamentos para tratar el colesterol elevado, es importante que se mida su colesterol regularmente. Usted debe saber también cuáles son sus niveles de colesterol y las metas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

Uso en personas de edad avanzada

No se requieren precauciones especiales.

Uso en niños

EZETROL no está recomendado en niños menores de 10 años de edad.

¿Quiénes no deben tomar EZETROL?

No deben tomar EZETROL los pacientes que sean hipersensibles (alérgicos) a EZETROL o a cualquiera de los componentes.

~~Si usted sufre alguna enfermedad al hígado, no tome este medicamento si lo usa con otros fármacos llamados estatinas (por ej.: lovastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina, fluvastatina).~~

Si usted está embarazada o dando pecho, no debe tomar este medicamento conjuntamente con una estatina.

¿Qué le debo informar a mi médico antes de empezar a tomar EZETROL?

Infórmele acerca de:

Embarazo: Si usted está embarazada o planea estarlo, EZETROL puede no ser adecuado para usted.

Lactancia: Si usted está amamantando, EZETROL puede pasar a su bebé a través de su leche.

Otros medicamentos: Infórmele a su médico de todos los medicamentos que esté tomando o planea tomar. Incluso los que se compran sin receta médica.

Alergias o problemas médicos: Converse sobre los problemas médicos (incluyendo enfermedad o trastornos del hígado) o alergias que tenga actualmente o haya tenido en el pasado.

¿Puedo tomar EZETROL con otras medicinas?

Siempre debe informar a su médico de los otros medicamentos que esté tomando o planea tomar, incluyendo los que se compran sin receta médica.

¿Puedo manejar u operar maquinaria si estoy en tratamiento con EZETROL?

Se han reportado efectos adversos con EZETROL que pueden afectar su habilidad para manejar u operar maquinarias. Las repuestas individuales con EZETROL pueden variar. (Ver **Qué efectos indeseables puede tener EZETROL?**)

¿Cómo debo de tomar EZETROL?

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es:

- Adultos y niños (de 10 a 17 años de edad): Tome un comprimido de EZETROL de 10 mg una vez al día, a cualquier hora del día.
- Tome EZETROL con o sin alimentos.
- Posiblemente, ~~para ayudar a un mejor control de su colesterol~~, su médico le indique que tome EZETROL con otros medicamentos llamados "estatinas", o con otro medicamento conocido como fenofibrato.
- Si está tomando una estatina o fenofibrato, ~~puede tomar EZETROL~~ puede tomarse al mismo tiempo que los otros medicamentos ~~junto con la estatina o el fenofibrato~~.
- Si su médico le ha recetado EZETROL junto con colestiramina (un secuestrador del ácido biliar) o cualquier otro secuestrador del ácido biliar, EZETROL debe ser tomado por lo menos 2 horas antes o 4 horas después de tomar el secuestrador del ácido biliar.
- EZETROL se debe tomar como se lo indicó su médico. Continúe tomando sus otros medicamentos para reducir el colesterol, a menos que su médico le indique que deje de hacerlo.

¿Qué debo hacer si tomo más EZETROL de lo que debiera?

Tome EZETROL solamente como se lo indicó su médico. Si tomó más EZETROL de lo que le prescribieron, llame a su médico o farmacéutico.

¿Qué debo hacer si se me olvida tomar una dosis?

Trate de tomar EZETROL como se lo prescribieron. Sin embargo, si se le olvida una dosis, simplemente reasuma el esquema usual de un comprimido diariamente.

¿Qué efectos indeseables puede tener EZETROL?

En los estudios clínicos EZETROL fue generalmente bien tolerado. Los efectos adversos usualmente fueron leves y similares en tipo y frecuencia a los efectos adversos de quienes recibieron placebo (un comprimido que no contiene medicamento). Los efectos adversos en general no hicieron que los pacientes dejaran de tomar EZETROL.

Cuando se administra solo, se han reportado los siguientes efectos adversos:

Comunes: dolor abdominal, diarrea, flatulencia, sensación de cansancio.

Poco comunes: elevaciones en algunas pruebas de sangre de la función hepática (transaminasas) o función muscular (CK); tos; indigestión; ardor de estómago; náuseas; dolor en las articulaciones; espasmos musculares; dolor de cuello; disminución del apetito; dolor; dolor en el pecho; bochornos; aumento de la presión arterial.

Además cuando se administra junto con una estatina, se han reportado los siguientes efectos adversos:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

Comunes: elevaciones en algunas pruebas de sangre de la función hepática (transaminasa); dolor de cabeza; dolor muscular; sensibilidad o debilidad.

Poco comunes: sensación de hormigueo; sequedad de boca; picazón; sarpullido; urticaria; dolor de espalda; debilidad muscular; dolor en los brazos y las piernas; cansancio inusual o debilidad; hinchazón, especialmente en las manos y los pies.

Cuando se administra con fenofibrato, se han reportado los siguientes efectos adversos comunes: dolor abdominal.

Adicionalmente, los siguientes efectos adversos han sido reportados con el uso general: reacciones alérgicas (las cuales requieren tratamiento inmediato) incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta que puede causar dificultad al respirar o tragar; erupción cutánea y ronchas; erupción sobreelevada de color rojo, a veces en forma de lesiones blancas; cansancio o debilidad inusual; dolor muscular; alteraciones de algunas pruebas de sangre de laboratorio; problemas del hígado; inflamación del páncreas; estreñimiento; mareos; sensación de hormigueo; depresión; piedras e inflamación en la vesícula biliar.

Contacte a su médico pronto si experimenta dolor muscular inexplicado, sensibilidad o debilidad muscular mientras esté tomando EZETROL. Esto es porque en raros casos, los dolores musculares pueden ser serios, incluyendo lesión muscular que resulta en daño renal.

En cualquier momento, informe a su médico si llega a presentar un problema médico que crea que está relacionado con EZETROL.

Si su médico le ha prescrito EZETROL con una estatina, quizá le indique realizarse pruebas de sangre de rutina para verificar su función hepática antes y después de iniciar el tratamiento.

¿Cómo puedo saber más acerca de EZETROL y mi condición?

Usted puede obtener más información con su médico o farmacéutico.

¿Durante cuánto tiempo puedo conservar mi medicamento?

No lo use después del mes y el año de expiración indicados en la caja.

¿Cómo debo conservar el medicamento?

Consérvese a no más de ~~30~~ **X (según lo autorizado en el registro sanitario)**°C. Consérvelo en el envase original.

Mantenga EZETROL y los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.

ENTREGA DE ANTECEDENTES AL
USUARIO

MERCK SHARP & DOHME
(I.A.) LLC

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

EZETROL COMPRIMIDOS 10 mg

Nº REF: MT762751/16

REGISTRO I.S.P. Nº F-13215/13

SECCIÓN PRODUCTOS NUEVO