

SINTEROL EZETIMIBE

Comprimidos
Venta bajo receta

Industria Argentina

K-143/B

SINTEROL comprimidos

Cada comprimido contiene:

EZETIMIBE10,00mg

Lactosa, celulosa microcristalina, croscaramelosa sódica, povidona, laurilsulfato de sodio, Amarillo de quinolina, estearato de magnesio. c.s.

ACCION TERAPEUTICA:

Hipolipemiente.

Código/s ATC (aplicación/es terapéutica/s): C10AX09

DESCRIPCIÓN:

Ezetimibe se describe químicamente como 1-(4-fluorofenil)-3(R)- [3-(4-fluorofenil)-3(S)-hidroxipropil]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2acetidinona. La fórmula empírica es C₂₄H₂₁F₂NO₃.

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.

ACCION TERAPEUTICA:

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

INDICACIONES:

Hipercolesterolemia primaria:

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).

Hipercolesterolemia familiar homocigota (FHfH):

Administrado con una estatina, está indicado para la reducción de los niveles elevados de CT y LDL-C en pacientes con FHfH. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, LDL aféresis).

Sitosterolemia Homocigota (Fitosterolemia):

Está indicado para la reducción de los niveles elevados de sitosterol y campesterol en pacientes con sitosterolemia familiar homocigota.

ACCION FARMACOLÓGICA:

Es una sustancia activa y potente por vía oral, con un mecanismo original de acción que difiere del de otras clases de compuestos reductores de colesterol (por ejemplo, estatina, agentes secuestrantes de ácidos biliares [resinas], fibratos y estanoles vegetales). 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 excreción de ácidos biliares (como los secuestrantes de ácidos biliares) y ni inhibe la síntesis de colesterol en el hígado (como las estatinas).

En un ensayo clínico de 2 semanas realizado en 18 pacientes hipercolesterolemicos, EZETIMIBE 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. EZETIMIBE, administrado junto con una estatina, determina una disminución de los niveles de CT, LDL-C, Apo B y TG, y un incremento del HDL- en los pacientes con hipercolesterolemia, superior a cada tratamiento administrado solo. Los ensayos clínicos demostraron que los niveles elevados de CT,LDL-C y Apo B, la principal proteína constitutiva de la LDL, promueve 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 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 ¹⁴C colesterol sin producir efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o vitamina liposolubles A y D.

FARMACOCINETICA: absorción: después de la administración oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se une extensamente a un glucuronido fenólico (ezetimibe-glucuronido) farmacológicamente activo. La concentración plasmática máxima promedio (C_{max}) de ezetimibe-glucuronido 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 EZETIMIBE comprimidos de 10 mg. SINTEROL puede administrarse con o sin los alimentos.

Distribución. Ezetimibe y ezetimibe glucuronido se ligan en un 99,7% y un 88 a 92% a las personas plasmáticas humanas, respectivamente.

Metabolismo: Ezetimibe se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado a través de la conjugación con glucuronido (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-glucuronido. 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-glucuronido se eliminan lentamente del plasma y evidencian una significativa recirculación hepática. La vida media de ezetimibe y ezetimibe-glucuronido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación: con posterioridad a la administración de 14C-ezetimibe (20 mg) a sujetos humanos, el ezetimibe total dio cuenta de aproximadamente el 93% de la radioactividad total del plasma. Aproximadamente el 78% y el 11% de la radioactividad administrada se recuperaron en heces y orina, respectivamente, tras un periodo 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 FHfH 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 LDL-C y el perfil de seguridad son comparables en las personas de edad avanzada y en los sujetos jóvenes tratados con EZETIMIBE. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes ancianos.

Insuficiencia hepática: después de una dosis única de ezetimibe de 10 mg, el área bajo la curva (AUC) promedio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con insuficiencia hepática leve (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 en 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 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 <=30ml/min), 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 población negra y la caucásica.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN:

El paciente debe estar sometido a una dieta hipolipemiente adecuada y debe continuar con la misma durante el tratamiento con EZETIMIBE.

La dosis recomendada de EZETIMIBE es de 10 mg una vez por día, utilizado solo o en combinación con una estatina. SINTEROL 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 pacientes pediátricos: niños y adolescentes >= 10 años: no se requieren ajustes de la dosis (Ver características, según los pacientes [Poblaciones Especiales]).

Niños <10 años: no se dispone de datos clínicos, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con SINTEROL.

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]).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: cuando SINTEROL se administre en combinación con una estatina, por favor remitirse al Prospecto Interno de esa estatina en particular.

Enzimas hepáticas: en estudios de co-administración controlados, en los que los pacientes recibieron EZETIMIBE en combinación con una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (>= 3 X el límite superior normal [LSN]).

Cuando SINTEROL se administre concomitantemente con una estatina, las pruebas de función hepática se deben llevar a cabo al inicio del tratamiento y según las recomendaciones de la estatina (Ver REACCIONES ADVERSAS).

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

Fibratos: no se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimibe administrado en combinación con fibratos; por lo tanto, no se recomienda la co-administración de SINTEROL y fibratos (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, midazolam o warfarina 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-glucurónico) aproximadamente un 55%. El incremento en la reducción del LDL-C derivado de agregar ezetimibe a la colestiramina puede verse reducido por esta interacción.

Fibratos: La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozil aumentó las concentraciones de ezetimibe total (ezetimibe + ezetimibe-glucurónico) aproximadamente 1,5- y 1,7- veces, respectivamente; no obstante, estas elevaciones no se consideran clínicamente significativas. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimibe administrado con fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, dando lugar a colelitiasis. 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 EZETIMIBE con fibratos hasta que se estudie su uso en pacientes.

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

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 afectó 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 0-24 h de ezetimibe total) se administró en combinación con lovastatina (12,5 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 0-24 h

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 (Ver Desarrollo). 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 (ver Desarrollo). 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, SINTEROL no debe administrarse a las mujeres durante la lactancia a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el lactante.

REACCIONES ADVERSAS:

Los estudios clínicos de 8 a 14 semanas de duración en los cuales se administró EZETIMIBE a la dosis de 10 mg diarios, solo o en combinación con una estatina, a 3366 pacientes demostraron que EZETIMIBE comúnmente fue bien tolerado, las reacciones adversas usualmente fueron leves y transitorias, la incidencia global de efectos secundarios reportada con EZETIMIBE fue similar a la comunicada con placebo, y la tasa de interrupción de la terapia debida a experiencias adversas fue comparable entre – EZETIMIBE y placebo. Las siguientes reacciones adversas comunes (\geq 1/100, <1/10) vinculadas a la droga se informaron en los pacientes que recibieron tratamientos con EZETIMIBE administrado solo (n=1691) o en combinaciones con una estatina (n=1675): EZETIMIBE administrado como droga única: cefalea, dolor abdominal, diarrea. EZETIMIBE co-administrado con una estatina: cefalea, fatiga dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, náuseas; incremento de ALT (TGP), incremento de AST (TGO), mialgia.

Valores de laboratorio:

En estudios clínicos controlados con monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas sérica (ALT y/o AST \geq 3 X LSN, consecutiva) fue similar entre EZETIMIBE (0,5%) y placebo (0,4%). En los ensayos de administración concomitante, la incidencia fue del 1,2% en los pacientes tratados con EZETIMIBE 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 X LSN) en los pacientes tratados con EZETIMIBE, 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.

SOBREDOSIS:

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, 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

No se informaron casos de sobredosis con la administración de EZETIMIBE. La administración de ezetimibe a la dosis de 50 mg/día, a 15 sujetos, por hasta 14 días, generalmente fue bien tolerada. Ante la eventualidad de una sobredosis se recomienda instituir tratamiento sintomático y de sostén. Mantener fuera del alcance de los niños.

PRESENTACIONES:

SINTEROL Comprimidos 10 mg: Envases contenidos 7, 10, 14, 20, 30, 500 y 1000 comprimidos; siendo estas dos ultimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar entre los 15 °C y 30 °C al abrigo de la luz y la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°: 51841

Elaborado por laboratorios Klonal S.R.L.

Lamadríd 802 (1878) Quilmes - Buenos Aires

Director Técnico: Leonardo Iannello
Farmacéutico

Fecha de última revisión: 05/2005



Planta: Lamadríd 802 - Quilmes - Pcia. de Bs. As., Argentina.
C.P. (B1878CZV) Tel. Fax: (54) (11) 4251-5954/5955