

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ezetimiba Mylan 10 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de ezetimiba.

Excipiente(s) con efecto conocido: Lactosa monohidrato.

Cada comprimido contiene 62 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color blanquecino, con forma de cápsula y borde biselado, marcado con "M" en una cara y "EE1" en la otra, con aproximadamente 8,2 mm de longitud y 4,1 mm de ancho.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Hipercolesterolemia primaria

Ezetimiba Mylan, 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.

Ezetimiba Mylan en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera.

##### Prevención de acontecimientos cardiovasculares

Ezetimiba Mylan está indicado para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares (ver sección 5.1) en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA) cuando se añade a un tratamiento en curso con estatina o cuando se inicia un tratamiento junto con una estatina.

##### Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)

Ezetimiba Mylan 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 (p. ej., aféresis de las LDL).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

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

La dosis recomendada es un comprimido de Ezetimiba Mylan 10 mg al día.

Cuando Ezetimiba Mylan 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 este contexto, deben consultarse las instrucciones de administración de la estatina utilizada.

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

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

#### Administración concomitante con secuestrantes de ácidos biliares

Ezetimiba Mylan deberá tomarse al menos 2 horas antes o 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

#### Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes ancianos (ver sección 5.2).

#### Uso en la insuficiencia hepática

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

#### Uso en la insuficiencia renal

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

#### Población pediátrica

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

Niños y adolescentes de 6 años o mayores: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba en niños de 6 a 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

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

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

#### Forma de administración

Vía oral. Ezetimiba Mylan puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Cuando ezetimiba se administre junto con una estatina, debe consultarse la Ficha Técnica del medicamento en cuestión.

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

La administración de ezetimiba 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 ezetimiba se administre junto con una estatina, debe consultarse la Ficha Técnica del medicamento en cuestión.

##### Enzimas hepáticas

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

En el estudio IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), 18.144 pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA fueron aleatorizados para recibir ezetimiba/simvastatina 10/40 mg al día (n=9.067) o simvastatina 40 mg al día (n=9.077). Con una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ( $\geq 3$  x LSN) fue del 2,5% para ezetimiba/simvastatina y del 2,3% para simvastatina. (ver sección 4.8).

En un ensayo clínico controlado en el que más de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron aleatorizados para recibir ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg al día (n=4.650) o placebo (n=4.620) (mediana del período de seguimiento de 4,9 años), la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ( $> 3$  x LSN) fue del 0,7 % para ezetimiba en combinación con simvastatina y del 0,6 % para placebo (ver sección 4.8).

##### Sistema músculo esquelético

En la experiencia post-comercialización con ezetimiba, se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis tomaban una estatina concomitantemente con ezetimiba. Sin embargo, se han notificado muy raramente casos de rabdomiólisis con ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimiba a otros fármacos asociados a un aumento del riesgo de rabdomiólisis. Si se sospecha miopatía sobre la base de los síntomas musculares o si se confirma por un nivel de la creatinina fosfoquinasa (CPK)  $> 10$  veces el LSN, ezetimiba, 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 ezetimiba 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 (ver sección 4.8).

En el estudio IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA fueron aleatorizados para recibir ezetimiba/simvastatina 10/40 mg al día (n=9.067) o simvastatina 40 mg al día (n=9.077). Con 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. La miopatía se definió como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK  $\geq 10$  x LSN o dos valores consecutivos de CPK  $\geq 5$  y  $< 10$  x LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1% para ezetimiba/simvastatina y del 0,2% para simvastatina, definiéndose rabdomiólisis como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK  $\geq 10$  x LSN con lesión renal probada, dos valores consecutivos de CPK  $\geq 5$  x LSN y  $< 10$  x LSN con lesión renal probada o CPK  $\geq 10.000$  UI/l sin que se encuentre lesión renal. (Ver sección 4.8).

En un ensayo clínico controlado en el que más de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron aleatorizados para recibir ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg al día (n=4.650) o placebo (n=4.620) (mediana del período de seguimiento de 4,9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue del 0,2 % para ezetimiba en combinación con simvastatina y del 0,1 % para placebo. (Ver 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 ezetimiba (ver sección 5.2).

#### Población pediátrica

En un ensayo clínico controlado con placebo de 12 semanas se han evaluado la eficacia y seguridad de ezetimiba en pacientes entre 6 y 10 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar. En este grupo de edad, no se han estudiado los efectos de ezetimiba en períodos de tratamiento > 12 semanas (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).

No se ha estudiado ezetimiba en pacientes menores de 6 años de edad. (ver secciones 4.2 y 4.8).

La eficacia y seguridad de ezetimiba, administrado junto con simvastatina en pacientes entre 10 y 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, han sido evaluadas en un ensayo clínico en niños adolescentes (escala de Tanner II o superior) y niñas con al menos un año transcurrido desde su primera menstruación.

En este estudio controlado y limitado, generalmente no hubo ningún efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en los niños y niñas adolescentes, ni ningún efecto en la duración del ciclo menstrual en las niñas. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto de ezetimiba sobre el crecimiento y la maduración sexual en períodos de tratamiento > 33 semanas (ver secciones 4.2 y 4.8).

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

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de la administración de ezetimiba junto con simvastatina en pacientes pediátricos < 10 años de edad. (ver secciones 4.2 y 4.8).

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

#### Fibratos

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

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

#### Ciclosporina

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

#### Anticoagulantes

Si se añade ezetimiba a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente (ver sección 4.5).

#### Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 considera clínicamente relevante.

##### Colestiramina

La administración simultánea de colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (AUC) de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55 %. Es posible que el incremento en la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) que se produciría al añadir ezetimiba a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción (ver sección 4.2).

##### Fibratos

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

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

La administración concomitante con fenofibrato o gemfibrozilo aumenta moderadamente la concentración total de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces respectivamente).

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

Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colelitiasis. En estudios en animales, algunas veces ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero no en todas las especies (ver sección 5.3). No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

##### 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 de ocho pacientes sometidos a trasplante renal que presentaban un aclaramiento de creatinina > 50 ml/min y recibían una dosis estable de ciclosporina, la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba aumentó 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC media de la ezetimiba total en comparación con la población sana de control, que recibía ezetimiba en monoterapia, de otro estudio (n = 17). En un estudio diferente, un paciente sometido a trasplante renal con insuficiencia renal grave que estaba recibiendo ciclosporina y múltiples medicamentos concomitantes, presentó una exposición 12 veces superior a la encontrada en sujetos control que estaban recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio cruzado de 2 períodos 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 AUC de ciclosporina (intervalo del 10 % de descenso al 51 % de aumento), en comparación con la administración de una única dosis de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de ezetimiba sobre la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimiba en pacientes que reciben

ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo ezetimiba y ciclosporina (ver 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 ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si se añade ezetimiba a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

#### Embarazo

Solo se debe administrar ezetimiba 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 ezetimiba en monoterapia no han demostrado efectos lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

No hay datos de ensayos clínicos disponibles sobre los efectos de ezetimiba sobre la fertilidad en humanos. Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho y hembra (ver sección 5.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, al conducir vehículos o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareo.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Estudios clínicos y experiencia post-comercialización

En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de ezetimiba al día en monoterapia a 2.396 pacientes, o con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas eran por lo general leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre ezetimiba y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre ezetimiba y placebo.

#### Ezetimiba administrado en monoterapia o coadministrado con una estatina:

Se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con ezetimiba (N=2.396) con una incidencia superior a placebo (N=1.159) o en pacientes tratados con ezetimiba coadministrado con una estatina (N=11.308) con una incidencia superior a los tratados con una estatina sola (N=9.361). Las reacciones adversas post-comercialización procedían de informes de ezetimiba administrado solo o con una estatina.

Se definen las frecuencias como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

### Monoterapia con ezetimiba

	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		apetito disminuido
Trastornos vasculares		·acaloramiento ·hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		·tos
Trastornos gastrointestinales	·dolor abdominal ·diarrea ·flatulencia	·dispepsia ·reflujo gastroesofágico ·náusea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		·artralgia ·espasmos musculares ·cervicalgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	·fatiga	·dolor torácico ·dolor
Exploraciones complementarias		·aumento de la ALT y/o AST ·aumento de la CPK en sangre ·aumento de la gammaglutamiltransferasa ·análisis de función hepática anormal

### Reacciones adversas adicionales con ezetimiba coadministrado con una estatina

	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	·cefalea	·parestesia
Trastornos gastrointestinales		·boca seca gastritis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		·prurito ·erupción ·urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	·mialgia	·dolor de espalda ·debilidad muscular ·dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		·astenia ·edema periférico
Exploraciones complementarias	·aumento de la ALT y/o AST	

### Experiencia post-comercialización (con o sin una estatina)

	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	·trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	·hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria, anafilaxia y angioedema

<b>Trastornos psiquiátricos</b>	·depresión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	·mareo ·parestesia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	·disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	·pancreatitis ·estreñimiento
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	·hepatitis ·colelitiasis ·colecistitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	· eritema multiforme
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	·mialgia ·miopatía/rabdomiólisis (ver sección 4.4)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	·astenia

**Ezetimiba coadministrado con fenofibrato:**

	<b>Frecuente</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	·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 ezetimiba y fenofibrato completaron 12 semanas de tratamiento, y 230 pacientes tratados con ezetimiba y fenofibrato (incluidos 109 pacientes que recibieron ezetimiba en monoterapia durante las primeras 12 semanas) completaron 1 año de tratamiento. El estudio no se diseñó para comparar los grupos de tratamiento en cuanto a acontecimientos poco frecuentes.

Las tasas de incidencia (IC del 95%) de las elevaciones clínicamente relevantes ( $> 3 \times$  LSN, consecutivas) de las transaminasas séricas fueron del 4,5 % (1,9, 8,8) y 2,7 % (1,2, 5,4) para fenofibrato en monoterapia y ezetimiba administrado de forma concomitante con fenofibrato, respectivamente, ajustadas por exposición al tratamiento. Las tasas de incidencia correspondientes de colecistectomía fueron del 0,6 % (0,0, 3,1) y 1,7 % (0,6, 4,0) para fenofibrato en monoterapia y ezetimiba administrado de forma concomitante con fenofibrato, respectivamente (ver secciones 4.4 y 4.5).

Pacientes pediátricos (entre 6 y 17 años de edad)

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

En un estudio distinto realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n=248), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST ( $\geq 3 \times$  LSN, consecutivas) en el 3 % (4 pacientes) en el grupo que tomaba ezetimiba/simvastatina en comparación con el 2 % (2 pacientes) en el grupo que tomaba simvastatina en monoterapia; estas cifras fueron respectivamente 2 % (2 pacientes) y 0 % para la elevación de la CPK ( $\geq 10 \times$  LSN). No se notificaron casos de miopatía.

Estos estudios no eran adecuados para la comparación de reacciones adversas raras.

Pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA

En el estudio IMPROVE-IT (ver sección 5.1), realizado en 18.144 pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina 10/40 mg (n=9.067; de los cuales al 6% se les incrementó la dosis a

ezetimiba/simvastatina 10/80 mg) o con simvastatina 40 mg (n=9.077; de los cuales al 27% se les incrementó la dosis a simvastatina 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante una mediana de seguimiento de 6,0 años. La tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue del 10,6% en los pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina y del 10,1% en los pacientes tratados con simvastatina. La incidencia de miopatía fue del 0,2% con ezetimiba/simvastatina y del 0,1% con simvastatina. La miopatía se definió como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK  $\geq 10$  x LSN o dos valores consecutivos de CPK  $\geq 5$  y  $< 10$  x LSN. La incidencia de rabiomiólisis fue del 0,1% con ezetimiba/simvastatina y del 0,2% con simvastatina, definiéndose rabiomiólisis como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK  $\geq 10$  x LSN con lesión renal probada, dos valores consecutivos de CPK  $\geq 5$  x LSN y  $< 10$  x LSN con lesión renal probada o una CPK  $\geq 10.000$  UI/l sin que se encuentre lesión renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ( $\geq 3$  x LSN) fue del 2,5% con ezetimiba/simvastatina y del 2,3% con simvastatina. (Ver sección 4.4). Se comunicaron efectos adversos relacionados con la vesícula biliar en el 3,1% de los pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina y en el 3,5% de los que recibieron simvastatina. La incidencia de hospitalizaciones por colecistectomía fue del 1,5% en ambos grupos de tratamiento. Durante el estudio se diagnosticaron casos de cáncer (definidos como nuevos casos de cáncer) en el 9,4% frente al 9,5%, respectivamente.

#### Pacientes con enfermedad renal crónica

En el *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) (ver sección 5.1), que incluyó a más de 9.000 pacientes tratados con una combinación a dosis fija de ezetimiba 10 mg con simvastatina 20 mg al día (n=4.650) o placebo (n=4.620), los perfiles de seguridad fueron comparables durante un mediana del período de seguimiento de 4,9 años. En este ensayo, solo se registraron acontecimientos adversos graves e interrupciones del tratamiento debidos a cualquier acontecimiento adverso. Las tasas de interrupciones del tratamiento debidas a acontecimientos adversos fueron comparables (10,4% en pacientes tratados con ezetimiba en combinación con simvastatina, 9,8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabiomiólisis fue del 0,2% en pacientes tratados con ezetimiba en combinación con simvastatina y del 0,1% en pacientes tratados con placebo. Las elevaciones consecutivas de las transaminasas ( $> 3$  x LSN) se produjeron en el 0,7% de los pacientes tratados con ezetimiba en combinación con simvastatina, en comparación con el 0,6% de pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4). En este ensayo, no hubo aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de acontecimientos adversos pre-especificados, incluyendo cáncer (9,4% con ezetimiba en combinación con simvastatina, 9,5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de cálculos biliares o pancreatitis.

#### Valores de laboratorio

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST  $\geq 3$  x LSN, consecutivas) fue similar con ezetimiba (0,5%) y con placebo (0,3%). En ensayos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con ezetimiba 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 (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos, se notificaron valores de CPK  $\geq 10$  x LSN en 4 de 1.674 (0,2%) pacientes a los que se les administró ezetimiba 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 ezetimiba 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 rabiomiólisis asociado a ezetimiba en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola) (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## 4.9. Sobredosis

En ensayos 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 notificado unos pocos casos de sobredosis con ezetimiba: la mayoría no se han asociado con experiencias adversas.

Las experiencias adversas notificadas no han sido graves. En caso de sobredosis, deben instaurarse medidas sintomáticas y de apoyo.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes modificadores de los lípidos. Código ATC: C10A X09

#### Mecanismo de acción

Ezetimiba pertenece a una nueva clase de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Ezetimiba es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes hipocolesterolemiantes (p. ej., estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico 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, ezetimiba inhibió la absorción intestinal de colesterol en un 54 % en comparación con placebo.

#### Efectos farmacodinámicos

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba para inhibir la absorción de colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción de [<sup>14</sup>C]-colesterol sin mostrar efectos 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.

La administración de ezetimiba con una estatina es eficaz para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA.

#### Eficacia clínica y seguridad

En ensayos clínicos controlados, ezetimiba 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 con una estatina en monoterapia 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 ezetimiba 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 ezetimiba 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 ezetimiba frente a placebo, respectivamente). Además, ezetimiba, 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 placebo. Ezetimiba o placebo añadidos al tratamiento con una estatina redujeron la mediana de la proteína C reactiva un 10 % o 0 % desde el valor 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, ezetimiba 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 placebo. Además, ezetimiba 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.

En un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado (ENHANCE), 720 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota fueron aleatorizados para recibir ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg (n= 357) o simvastatina 80 mg (n= 363) durante 2 años. El objetivo principal del ensayo fue investigar el efecto del tratamiento combinado de ezetimiba/simvastatina sobre el grosor de la íntima media (GIM) de la arteria carótida en comparación con simvastatina en monoterapia. Aún no se ha demostrado el impacto de este marcador indirecto sobre la morbimortalidad cardiovascular.

El criterio principal de valoración, el cambio en la media del GIM de los seis segmentos de la carótida, no difirió de forma significativa ( $p= 0,29$ ) entre los dos grupos de tratamiento, determinado por ecografía en modo B. Con ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg o simvastatina 80 mg sola, el grosor de la íntima media aumentó 0,0111 mm y 0,0058 mm, respectivamente, durante los 2 años de duración del ensayo (grosor medio basal de la íntima media 0,68 mm y 0,69 mm respectivamente).

Ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg disminuyó el C-LDL, el C-total, Apo-B y los TG significativamente más que simvastatina 80 mg. El porcentaje de aumento del C-HDL fue similar en los dos grupos de tratamiento. Las reacciones adversas notificadas para ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg fueron coherentes con su perfil de seguridad conocido.

#### Población pediátrica

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado, 138 pacientes (59 chicos y 79 chicas), de 6 a 10 años de edad (edad media de 8,3 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) o hipercolesterolemia no familiar con niveles basales de C-LDL entre 3,74 y 9,92 mmol/l fueron aleatorizados a ezetimiba 10 mg o placebo durante 12 semanas.

En la semana 12, ezetimiba redujo significativamente el C-total (-21 % frente a 0 %), el C-LDL (-28 % frente a -1 %), Apo-B (-22 % frente a -1 %) y el colesterol no-C-HDL (-26 % frente a 0 %) comparado con placebo. Los resultados de los dos grupos de tratamiento fueron similares para TG y C-HDL (-6 % frente a +8 % y +2 % frente a +1 %, respectivamente).

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado de 142 niños (escala de Tanner II o superior) y 106 niñas postmenárquicas, de entre 10 y 17 años de edad (media de edad de 14,2 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) y con niveles basales de C-LDL entre 4,1 y 10,4 mmol/l,

fueron aleatorizados a ezetimiba 10 mg administrado junto con simvastatina (10mg, 20mg o 40 mg) o simvastatina (10mg, 20mg o 40 mg) en monoterapia durante 6 semanas, a ezetimiba administrado junto con 40 mg de simvastatina o 40 mg de simvastatina en monoterapia durante las siguientes 27 semanas y, más tarde, a ezetimiba administrado de forma abierta con simvastatina (10 mg, 20 mg o 40 mg) durante 20 semanas.

A la semana 6, ezetimiba administrado junto con simvastatina (a todas las dosis) redujo significativamente el C-total (38 % frente a 26 %), el C-LDL (49 % frente a 34 %), Apo B (39 % frente a 27 %) y el colesterol no-C-HDL (47 % frente a 33 %) en comparación con la administración de simvastatina en monoterapia (a todas las dosis). Para los dos grupos de tratamiento, los resultados fueron similares para TG y C-HDL (-17 % frente a -12 % y +7 % frente a +6 %, respectivamente). A la semana 33, los resultados fueron coherentes con los obtenidos a la semana 6 y significativamente más pacientes que tomaron ezetimiba y 40 mg de simvastatina (62 %) alcanzaron el objetivo ideal del NECP AAP ( $< 2,8$  mmol/l [ $110$  mg/dl]) para el C-LDL en comparación con los que tomaron 40 mg de simvastatina (25 %).

A la semana 53, el final de la extensión abierta, se mantenían los efectos en los parámetros lipídicos.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ezetimiba administrado junto con una dosis de simvastatina por encima de 40 mg al día en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años de edad. No se ha estudiado la eficacia y seguridad de la administración de ezetimiba junto con simvastatina en pacientes pediátricos  $< 10$  años de edad.

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

### Prevención de acontecimientos cardiovasculares

El estudio IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con control activo realizado en 18.144 pacientes reclutados en los 10 días siguientes a una hospitalización por un síndrome coronario agudo (SCA; infarto agudo de miocardio [IM] o angina inestable [AI]). Los pacientes tenían un C-LDL de  $\leq 125$  mg/dl ( $\leq 3,2$  mmol/l) en el momento en que presentaron el SCA si no habían estado tomando un tratamiento hipolipemiante o de  $\leq 100$  mg/dl ( $\leq 2,6$  mmol/l) si habían estado recibiendo un tratamiento hipolipemiante. Se aleatorizó a todos los pacientes en una proporción de 1:1 para recibir ezetimiba/simvastatina 10/40 mg ( $n=9.067$ ) o simvastatina 40 mg ( $n=9.077$ ) y seguidos durante una mediana de 6,0 años.

La edad media de los pacientes era de 63,6 años; el 76% eran varones, el 84% eran de raza blanca y el 27% eran diabéticos. El valor medio de C-LDL en el momento que los pacientes presentaron el acontecimiento para ser admitidos en el estudio era de 80 mg/dl (2,1 mmol/l) en los que recibían tratamiento hipolipemiante ( $n=6.390$ ) y de 101 mg/dl (2,6 mmol/l) en los que no habían recibido tratamiento hipolipemiante previo ( $n=11.594$ ). Antes de la hospitalización por el acontecimiento de SCA, el 34% de los pacientes recibían tratamiento con estatinas. Al cabo de un año, el C-LDL medio en los pacientes que seguían en tratamiento era de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) en el grupo de ezetimiba/simvastatina y de 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) en el grupo de simvastatina en monoterapia. Los valores de lípidos se determinaron generalmente en los pacientes que seguían recibiendo el tratamiento del estudio.

El criterio de valoración principal fue una combinación de muerte cardiovascular, acontecimientos coronarios importantes (definidos como IM no mortal, AI documentada que requirió hospitalización o cualquier procedimiento de revascularización coronaria realizado al menos 30 días después de la asignación del tratamiento aleatorizado) y accidente cerebrovascular no mortal. El estudio demostró que el tratamiento con ezetimiba, cuando se añade a simvastatina, proporcionó un beneficio mayor en la reducción del criterio de valoración principal compuesto de muerte cardiovascular, acontecimientos coronarios importantes y accidente cerebrovascular no mortal que el tratamiento con simvastatina sola (reducción del riesgo relativo del 6,4%,  $p=0,016$ ). El criterio de valoración principal se produjo en 2.572 de los 9.067 pacientes del grupo de ezetimiba/simvastatina (tasa de Kaplan-Meier [KM] a los 7 años del 32,72%) y en 2.742 de los 9.077 pacientes del grupo de simvastatina sola (tasa de KM a los 7 años del 34,67%). (Ver Figura 1 y Tabla 1). Cabe esperar que este beneficio incremental para reducir el riesgo de acontecimientos

cardiovasculares sea similar con la administración conjunta de otras estatinas. La tasa de mortalidad total no cambió en este grupo de pacientes de alto riesgo (ver Tabla 1).

Se observó un beneficio general en todos los tipos de accidente cerebrovascular; sin embargo hubo un pequeño aumento no significativo de la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de ezetimiba/simvastatina en comparación con el grupo de simvastatina sola (ver Tabla 1). El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con ezetimiba administrada conjuntamente con estatinas más potentes no se ha evaluado en estudios de resultados a largo plazo.

Por lo general, el efecto del tratamiento con ezetimiba/simvastatina fue similar a los resultados globales en numerosos subgrupos, definidos en función del sexo, la edad, la raza, antecedentes de diabetes, las concentraciones iniciales de lípidos, el tratamiento previo con estatinas, accidente cerebrovascular previo y la hipertensión.

Figura 1: Efecto de ezetimiba/simvastatina sobre el criterio de valoración principal compuesto de muerte cardiovascular, acontecimiento coronario importante o accidente cerebrovascular no mortal

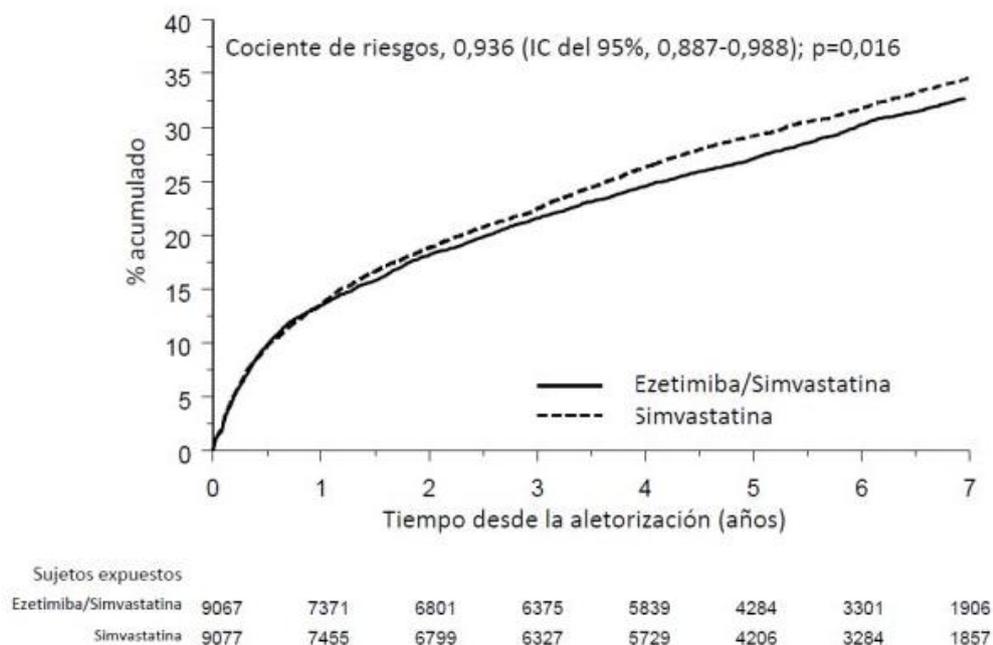


Tabla 1. Acontecimientos cardiovasculares importantes por grupo de tratamiento en todos los pacientes aleatorizados en IMPROVE-IT

<b>Resultado</b>	<b>Ezetimiba/simvastatina 10/40 mg<sup>a</sup> (N=9.067)</b>		<b>Simvastatina 40 mg<sup>b</sup> (N=9.077)</b>		<b>Cociente de riesgo (IC del 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
	n	K-M% <sup>c</sup>	n	K-M % <sup>c</sup>		
<b>Criterio de valoración principal compuesto de eficacia</b>						
(muerte cardiovascular, acontecimientos coronarios importantes y accidente cerebrovascular no mortal)	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
<b>Criterios de valoración secundarios compuestos de eficacia</b>						
Muerte por CC, IM no mortal, revascularización coronaria urgente después de 30 días	1.322	17,52%	1.448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
Acontecimientos coronarios importantes, accidente cerebrovascular no mortal, muerte (todas las causas)	3.089	38,65%	3.246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Muerte cardiovascular, IM no mortal, angina inestable que requiere hospitalización, cualquier revascularización, accidente cerebrovascular no mortal	2.716	34,49%	2.869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
<b>Componentes del criterio de valoración principal compuesto y criterios de valoración de eficacia seleccionados (primera aparición de un evento específico en cualquier momento)</b>						
Muerte cardiovascular	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Episodio coronario importante:						
IM no mortal	945	12,77%	1.083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angina inestable que requiere hospitalización	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Revascularización coronaria después de 30 días	1.690	21,84%	1.793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Accidente cerebrovascular no mortal	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Todos los IM (mortales y no mortales)	977	13,13%	1.118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052

Accidente cerebrovascular no hemorrágico <sup>d</sup>	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Accidente cerebrovascular hemorrágico	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Muerte por cualquier causa	1.215	15,36%	1.231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

<sup>a</sup>al 6% se les aumenta la dosis a ezetimiba/simvastatina 10/80 mg.

<sup>b</sup>al 27% se les aumenta la dosis a simvastatina 80 mg.

<sup>c</sup>estimación de Kaplan-Meier a 7 años.

<sup>d</sup>incluye accidente cerebrovascular isquémico o accidente cerebrovascular de cualquier tipo.

### Prevención de Acontecimientos Vasculares Importantes en la Enfermedad Renal Crónica (ERC)

El *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP), fue un estudio multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, realizado en 9.438 pacientes con insuficiencia renal crónica, un tercio de los cuales estaban en diálisis al principio del estudio. Un total de 4.650 pacientes fueron asignados a una combinación a dosis fijas de ezetimiba 10 mg con simvastatina 20 mg y 4.620 a placebo, y seguidos durante una mediana de 4,9 años. Los pacientes tenían una edad media de 62 años y el 63 % eran varones, el 72 % de raza blanca, el 23 % diabéticos y, en aquellos que no estaban en diálisis, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) media fue 26,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. No hubo criterio de entrada por lípidos. El C-LDL medio a nivel basal fue de 108 mg/dl. Después de un año, incluyendo a los pacientes que ya no tomaban la medicación del estudio, en comparación con placebo el C-LDL se redujo en un 26 % con simvastatina 20 mg sola y un 38 % con Ezetrol 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg.

La comparación primaria especificada en el protocolo SHARP fue un análisis por intención de tratar de los "acontecimientos vasculares importantes" (AVI; definido como IM no mortal o muerte por causa cardíaca, accidente cerebrovascular o cualquier procedimiento de revascularización) solo en aquellos pacientes inicialmente aleatorizados a los grupos de ezetimiba en combinación con simvastatina (n = 4.193) o placebo (n = 4.191). Los análisis secundarios incluyeron la misma combinación analizada para la cohorte completa aleatorizada (al principio del estudio o en el año 1) a ezetimiba en combinación con simvastatina (n = 4.650) o para placebo (n = 4.620), así como los componentes de esta combinación.

El análisis del criterio principal de valoración demostró que ezetimiba en combinación con simvastatina redujo significativamente el riesgo de acontecimientos vasculares importantes (749 pacientes con acontecimientos en el grupo placebo frente a 639 en el grupo de ezetimiba en combinación con simvastatina) con una reducción del riesgo relativo del 16 % (p=0,001).

Sin embargo, el diseño de este estudio no tuvo en consideración una contribución separada del monocomponente ezetimiba a la eficacia, para reducir significativamente el riesgo de acontecimientos vasculares importantes en pacientes con ERC.

Los componentes individuales de AVI en todos los pacientes aleatorizados se presentan en la Tabla 1. Ezetimiba en combinación con simvastatina redujo significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular y de cualquier revascularización, con diferencias numéricas no significativas a favor de ezetimiba en combinación con simvastatina en IM no mortal y muerte por causa cardíaca.

Tabla 2: Acontecimientos vasculares importantes por grupo de tratamiento en todos los pacientes aleatorizados en SHARP<sup>a</sup>

Resultado	Ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg (N=4.650)	Placebo (N=4.620)	Índice de riesgo (IC del 95 %)	Valor de p
Acontecimientos vasculares importantes	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77-0,94)	0,001

IM no mortal	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Muerte por causa cardíaca	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Cualquier accidente cerebrovascular	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Accidente cerebrovascular no hemorrágico	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Accidente cerebrovascular hemorrágico	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Cualquier revascularización	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Acontecimientos importantes (AAI) <sup>b</sup>	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

<sup>a</sup>Análisis de intención de tratar en todos los pacientes de SHARP aleatorizados a ezetimiba en combinación con simvastatina o a placebo, tanto a nivel basal como en el año 1.

<sup>b</sup> AAI; definidos como la combinación de infarto de miocardio no mortal, muerte por causa coronaria, accidente cerebrovascular no hemorrágico o cualquier revascularización.

La reducción absoluta en el colesterol LDL alcanzada con ezetimiba en combinación con simvastatina fue menor entre los pacientes con un menor nivel basal de C-LDL (<2,5 mmol/l) y en pacientes en diálisis al principio del estudio que en los demás pacientes, y las reducciones del riesgo correspondientes en estos dos grupos se atenuaron.

#### 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. Ezetimiba, 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.

#### Estenosis aórtica

El estudio SEAS (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis) fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo con una mediana de duración de 4,4 años realizado en 1.873 pacientes con estenosis aórtica (EA) asintomática, documentada por la velocidad máxima del flujo aórtico medida por Doppler dentro del intervalo 2,5 a 4,0 m/s. Solo se incluyeron pacientes que se consideró que no requerían tratamiento con estatinas para reducir el riesgo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir placebo o ezetimiba 10 mg junto con simvastatina 40 mg al día.

El criterio principal de valoración fue la combinación de acontecimientos cardiovasculares importantes (ACI), que constan de muerte por causa cardiovascular, cirugía de reemplazo de válvula aórtica (RVA), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) debida a la progresión de la EA, infarto de miocardio no mortal, injerto de derivación de las arterias coronarias (IDAC), intervención coronaria percutánea (ICP), hospitalización por angina inestable y accidente cerebrovascular no hemorrágico. Los criterios secundarios de valoración fueron la combinación de subgrupos de las categorías de acontecimientos del criterio principal de valoración.

Comparado con placebo, ezetimiba/simvastatina 10/40 mg no redujo significativamente el riesgo de ACI. Los acontecimientos contenidos en el objetivo primario se presentaron en 333 pacientes (35,3 %) en el grupo de ezetimiba/simvastatina y en 355 pacientes (38,2 %) en el grupo placebo (cociente de riesgos en el grupo ezetimiba/simvastatina, 0,96; IC del 95 %, 0,83 a 1,12; p=0,59). Se realizó reemplazo de la válvula aórtica en 267 pacientes (28,3 %) en el grupo de ezetimiba/simvastatina y en 278 pacientes (29,9 %) en el grupo placebo (cociente de riesgos, 1,00; IC del 95 %, 0,84 a 1,18; p= 0,97). Menos pacientes tuvieron acontecimientos cardiovasculares isquémicos en el grupo de ezetimiba/simvastatina (n= 148) que en el grupo placebo (n= 187) (cociente de riesgos, 0,78; IC del 95%, 0,63 a 0,97; p= 0,02), principalmente debido al menor número de pacientes que se sometieron a injerto de derivación de las arterias coronarias.

Se produjo cáncer con más frecuencia en el grupo de ezetimiba/simvastatina (105 frente a 70, p= 0,01). No hay certeza de la importancia clínica de esta observación, ya que en el estudio SHARP, de mayor escala, el número total de pacientes con cualquier cáncer nuevo (438 en el grupo de ezetimiba/simvastatina frente a

439 en el grupo placebo) no difirió. Además, en el estudio IMPROVE-IT, el número total de pacientes con cualquier tipo nuevo de cáncer (853 en el grupo de ezetimiba/simvastatina frente a 863 en el grupo de simvastatina) no difirió significativamente y, por lo tanto, los resultados del estudio SEAS no pudieron ser confirmados por SHARP o IMPROVE-IT.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Tras la administración oral, la ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente para formar un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). La media de las concentraciones máximas plasmáticas (C<sub>máx</sub>) se alcanza entre 1 y 2 horas después en el caso de ezetimiba-glucurónido y a las 4-12 horas en el caso de ezetimiba. No puede 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 ezetimiba. Ezetimiba 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 <sup>14</sup>C-ezetimiba (20 mg) a voluntarios, ezetimiba total supuso aproximadamente el 93 % de la radioactividad total en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radioactividad 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 radioactividad detectables en plasma.

### *Poblaciones especiales:*

#### Población pediátrica

Las farmacocinéticas de ezetimiba son similares en niños (de 6 años de edad o mayores) y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 6 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HFHo o HFH.

#### Pacientes de edad avanzada

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 ezetimiba. Por tanto, no se precisan ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.

#### Insuficiencia hepática

Tras una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el valor medio del AUC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 o 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 AUC 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 ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child-Pugh > 9), no se recomienda ezetimiba en estos pacientes (ver sección 4.4).

#### Insuficiencia renal

Tras la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con insuficiencia renal grave (n=8; CrCl medio  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el valor medio del AUC 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 una exposición a ezetimiba total 12 veces superior.

#### 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 ezetimiba. 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 un factor de 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 colestasis 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 ezetimiba.

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 solo con estatinas. 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 AUC para estatinas y de 500 a 2.000 veces el nivel de AUC 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 a largo plazo 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 ratas y conejas gestantes a las que se administraron 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 embriofetales.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

## 6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato  
Laurilsulfato de sodio (E-487)  
Croscarmelosa sódica (E-466)  
Hipromelosa (E-464)  
Crospovidona (tipo B) (E-1202)  
Celulosa microcristalina (E-460i)  
Estearato de magnesio (E-572)

## 6.2. Incompatibilidades

No procede.

## 6.3. Periodo de validez

3 años.

Frascos: Usar en los 100 días siguientes a la apertura.

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

El producto se presenta en los siguientes tipos de envases:

- Blísteres de PVC-Aclar claros/transparentes con lámina de aluminio en estuches de cartón que contienen 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 y 100 comprimidos, blísteres calendario de 28 y 30 comprimidos y blísteres perforados unidosis que contienen 30 x 1, 50 x 1 y 90 x 1 comprimidos.
- Blísteres de PVC-Aclar claros/transparentes con lámina de aluminio pelable en estuches de cartón que contienen 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 and 100 comprimidos, blísteres calendario de 28 y 30 comprimidos y blísteres perforados unidosis que contienen 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 y 98 x 1 comprimidos.
- Blísteres de PVC-PVdC claros/transparentes con lámina de aluminio en estuches de cartón que contienen 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 y 100 comprimidos y blísteres perforados unidosis que contienen 30 x 1, 50 x 1 y 90 x 1 comprimidos.
- Blísteres de PVC-PVdC claros/transparentes con lámina de aluminio pelable en estuches de cartón que contienen 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 and 100 comprimidos y blísteres perforados unidosis que contienen 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 y 98 x 1 comprimidos.
- Frasco de HDPE con tapón de rosca de polipropileno (PP) con revestimiento de sellado por inducción y algodón hidrófilo que contiene 14, 28, 50, 56, 84 y 100 comprimidos.

El frasco de HDPE puede introducirse en un estuche de cartón o proporcionarse sin él, según las necesidades del mercado.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna precaución especial para su eliminación.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 – Barcelona  
España

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

79108

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

Fecha de la primera autorización: 30/octubre/2014

Fecha de la última renovación: 10/diciembre/2018

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

01/2021