

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ezetimiba/Simvastatina Mylan 10 mg/40 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de ezetimiba y 40 mg de simvastatina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido de 10 mg/40 mg contiene 305,42 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Ezetimiba/Simvastatina Mylan 10 mg/40 mg comprimidos EFG: comprimido de blanco a blanquecino, ovalado, biconvexo, de aproximadamente 14 mm de largo y 8 mm de ancho, marcado con M en una cara y ES3 en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Prevención de acontecimientos cardiovasculares

Ezetimiba/Simvastatina 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), estén o no previamente tratados con una estatina.

Hipercolesterolemia

Ezetimiba/Simvastatina Mylan está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o hiperlipidemia mixta cuando el uso de un producto en combinación sea adecuado:

- pacientes no controlados adecuadamente con una estatina sola
- pacientes ya tratados con una estatina y ezetimiba

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH)

Ezetimiba/Simvastatina Mylan está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con HoFH. Los pacientes también pueden recibir tratamientos complementarios (p. ej., aféresis de lipoproteínas de baja densidad [LDL]).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipercolesterolemia

El paciente debe seguir una dieta baja en lípidos adecuada y mantenerla durante el tratamiento con Ezetimiba/Simvastatina Mylan.

El intervalo de dosis de Ezetimiba/Simvastatina Mylan es de 10 mg/10 mg/día hasta 10 mg/80 mg/día por la noche. Puede que no todas las dosis estén disponibles en todos los estados miembros. La dosis habitual es 10 mg/20 mg/día o 10 mg/40 mg/día administrados en una dosis única por la noche. La dosis de 10 mg/80 mg solo se recomienda a pacientes con hipercolesterolemia grave y riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares, que no hayan conseguido los objetivos de tratamiento con dosis menores y cuando esté previsto que los beneficios clínicos superen los riesgos potenciales (ver secciones 4.4 y 5.1). Al iniciar el tratamiento o ajustar la dosis, deberá tenerse en cuenta el nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), el riesgo de cardiopatía coronaria y la respuesta al actual tratamiento hipocolesterolemizante del paciente.

La dosis de Ezetimiba/Simvastatina Mylan debe individualizarse sobre la base de la eficacia conocida de las diversas dosis de ezetimiba/simvastatina (ver sección 5.1, Tabla 1) y la respuesta al tratamiento hipocolesterolemizante que esté recibiendo en ese momento el paciente. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deben realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas. Ezetimiba/simvastatina se puede administrar con o sin alimentos. El comprimido no debe dividirse.

Pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA

En el estudio de reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue 10/40 mg una vez al día por la noche. La dosis de 10/80 mg sólo se recomienda cuando los beneficios esperados superan a los riesgos potenciales.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

La dosis de inicio recomendada para los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 10 mg/40 mg/día de Ezetimiba/Simvastatina Mylan por la noche. La dosis de 10 mg/80 mg solo se recomienda cuando esté previsto que los beneficios clínicos superen los riesgos potenciales (ver más arriba; secciones 4.3 y 4.4).

Ezetimiba/Simvastatina Mylan puede utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o si estos tratamientos no están disponibles.

En pacientes que toman lomitapida concomitantemente con ezetimiba/simvastatina, la dosis no debe exceder de 10 mg/40 mg/día (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

Coadministración con otros medicamentos

La administración de Ezetimiba/Simvastatina Mylan debe producirse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que toman amiodarona, amlodipino, verapamilo, diltiazem o medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con ezetimiba/simvastatina, la dosis de Ezetimiba/Simvastatina Mylan no debe exceder de 10 mg/20 mg/día (ver secciones 4.4 y 4.5).

En pacientes que toman dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina concomitantemente con ezetimiba/simvastatina, la dosis de Ezetimiba/Simvastatina Mylan no debe exceder de 10 mg/20 mg/día (ver secciones 4.4 y 4.5).

Pacientes de edad avanzada

No se precisa ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Adolescentes de edad ≥ 10 años (estado de pubertad: varones en estadio II y superiores de Tanner y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia): La experiencia clínica en población pediátrica y adolescente (edad entre 10 y 17 años) es limitada. La dosis de inicio habitual recomendada es 10 mg/10 mg una vez al día por la noche. El intervalo de dosis recomendado es 10 mg/10 mg hasta un máximo de 10 mg/40 mg/día (ver secciones 4.4 y 5.2).

Niños < 10 años: No se recomienda el uso de Ezetimiba/Simvastatina Mylan en niños menores de 10 años debido a los insuficientes datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2). La experiencia en niños prepuberales es limitada.

Uso en caso de insuficiencia hepática

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

Uso en caso de insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (índice de filtración glomerular estimado ≥ 60 ml/min/1,73 m²) no será necesario modificar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal crónica e índice de filtración glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m², la dosis recomendada de Ezetimiba/Simvastatina Mylan es 10 mg/20 mg una vez al día por la noche (ver secciones 4.4, 5.1 y 5.2). Las dosis mayores deben administrarse con precaución.

Forma de administración

Vía oral. Ezetimiba/Simvastatina Mylan se puede administrar con o sin alimentos como una dosis única por la noche. No se debe dividir el comprimido.

4.3. Contraindicaciones

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

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e idiopáticas de las transaminasas séricas.

Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat) (ver secciones 4.4 y 4.5).

Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol (ver secciones 4.4 y 4.5).

En pacientes con HoFH, administración concomitante de lomitapida con dosis > 10 mg/40 mg de ezetimiba/simvastatina (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Miopatía/rabdomiólisis

En la experiencia postcomercialización con ezetimiba, se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que padecieron rabdomiólisis estaban tomando una estatina concomitantemente con ezetimiba. Sin embargo, se ha notificado rabdomiólisis muy raramente con ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimiba a otros fármacos asociados a un mayor riesgo de rabdomiólisis.

Ezetimiba/simvastatina contiene simvastatina. Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, provoca ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con valores de la creatinina quinasa (CK) por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN). La miopatía a veces se manifiesta como rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria y, en muy raras ocasiones, se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa elevados (es decir, niveles plasmáticos elevados de simvastatina y ácido de simvastatina), que pueden producirse, en parte, a causa de fármacos interactuantes que interfieren en el metabolismo de la simvastatina o en las rutas del transportador (ver sección 4.5).

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un ensayo clínico en el que 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, 24.747 (aproximadamente el 60 %) de los cuales participaron en estudios con una media de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,03 %, 0,08 % y del 0,61 % con 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos ensayos, los pacientes fueron cuidadosamente monitorizados y se excluyeron algunos medicamentos que interaccionan.

En un ensayo clínico con pacientes con un historial de infarto de miocardio y que fueron tratados con simvastatina 80 mg/día (seguimiento medio de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 1,0 % comparado con el 0,02 % de los pacientes tratados con la dosis de 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año siguiente fue aproximadamente del 0,1 % (ver secciones 4.8 y 5.1).

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes que reciben ezetimiba/simvastatina 10mg/80 mg, en comparación con otros tratamientos a base de estatinas de eficacia similar para disminuir el C-LDL. Por tanto, la dosis de ezetimiba/simvastatina 10 mg/80 mg solo debe utilizarse en pacientes con hipercolesterolemia grave y con un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares, que no han alcanzado sus objetivos de tratamiento con dosis menores, y cuando se espere que los beneficios clínicos superen los riesgos potenciales. En pacientes que toman ezetimiba/simvastatina 10 mg/80 mg y que necesitan un medicamento que provoca interacciones farmacológicas, debe utilizarse una dosis menor de ezetimiba/simvastatina, o un tratamiento alternativo a base de estatinas con menor potencial de interacciones farmacológicas (ver a continuación *Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con otros medicamentos* y las secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

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 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 ≥ 10 x LSN o dos valores consecutivos de CPK ≥ 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 ≥ 10 x LSN con lesión renal probada, dos valores consecutivos de CPK ≥ 5 x LSN y < 10 x LSN con lesión renal probada o CPK ≥ 10.000 UI/l sin que se encuentre lesión renal. (Ver sección 4.8).

En un ensayo clínico en el que más de 9.000 pacientes con insuficiencia renal crónica fueron aleatorizados para recibir ezetimiba/simvastatina 10 mg/20 mg al día (n = 4.650) o placebo (n = 4.620) (seguimiento medio de 4,9 años), la incidencia de miopatía fue del 0,2 % con ezetimiba/simvastatina y del 0,1 % con el placebo (ver sección 4.8).

En un ensayo clínico realizado a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular que fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3,9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,05 % en los pacientes no chinos (n = 7.367) en comparación con el 0,24 % en los pacientes chinos (n = 5.468). A pesar de que la única población asiática evaluada en este ensayo clínico fue

la china, se debe tener precaución cuando se prescriba ezetimiba/simvastatina a los pacientes asiáticos y emplear la menor dosis necesaria.

Disminución de la función de proteínas transportadoras

La disminución de la actividad de las proteínas transportadoras hepáticas OATP puede aumentar la exposición sistémica a simvastatina ácida y aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis. La disminución de la actividad puede originarse por la inhibición producida por la interacción con medicamentos (p. ej. ciclosporina) o en pacientes que son portadores del genotipo c.521T>C del gen SLCO1B1.

Los pacientes portadores del alelo c.521T> C del gen SLCO1B1, que codifica una proteína OATP1B1 menos activa, tienen una mayor exposición sistémica a simvastatina ácida y un mayor riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía relacionado con dosis altas (80 mg) de simvastatina es de aproximadamente el 1 % en general, sin pruebas genéticas. En base a los resultados del ensayo SEARCH, los portadores del alelo C homocigoto (también denominado CC) tratados con 80 mg tienen un riesgo de miopatía del 15 % en un año, mientras que el riesgo en los portadores del alelo C heterocigoto (CT) es del 1,5 %. El riesgo correspondiente es del 0,3 % en los pacientes que tienen el genotipo más frecuente (TT) (ver sección 5.2). Si es posible, se debe considerar determinar el genotipo para conocer la presencia del alelo C como parte de la evaluación del beneficio-riesgo, antes de prescribir 80 mg de simvastatina a pacientes individuales, y evitar dosis altas en los pacientes que tengan el genotipo CC. Sin embargo, la ausencia de este gen en el genotipo no excluye que la miopatía aún pueda producirse.

Determinación de la creatina quinasa

La creatina quinasa (CK) no debe medirse después de haber realizado ejercicio extenuante o si hay cualquier otra causa que pueda producir un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación de los valores. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados (> 5 x LSN), éstos deberían volver a determinarse en un plazo de 5 a 7 días para confirmar los resultados.

Antes del tratamiento

Se debe advertir a todos los pacientes que empiezan el tratamiento con ezetimiba/simvastatina, o a los que se les incrementa la dosis, del riesgo de miopatía y que deben informar rápidamente de cualquier dolor, sensibilidad o debilidad musculares inexplicables que presenten.

Se debe tener precaución en pacientes con factores que predisponen a padecer rabdomiólisis. Con el fin de establecer un valor basal de referencia, se debe determinar el nivel de CK antes de empezar el tratamiento en las siguientes situaciones:

- Edad avanzada (edad \geq 65 años).
- Sexo femenino.
- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo sin controlar.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato.
- Alcoholismo.

En tales situaciones, se debe considerar el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio y se recomienda monitorización clínica. Debe iniciarse con precaución el tratamiento con cualquier producto que contenga una estatina (como ezetimiba/simvastatina) en pacientes que hayan padecido previamente trastornos musculares con un fibrato o una estatina. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados (> 5 x LSN), no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Si aparece dolor, debilidad o calambres musculares mientras un paciente está recibiendo tratamiento con ezetimiba/simvastatina, se deben determinar las concentraciones de CK. Si en ausencia de ejercicio extenuante se determina que estos niveles están significativamente elevados (> 5 x LSN), se deberá interrumpir el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, aunque las

concentraciones de CK sean $< 5 \times \text{LSN}$, se debe considerar interrumpir el tratamiento. Si se sospecha que existe una miopatía por cualquier otra razón, el tratamiento debe interrumpirse.

En muy raras ocasiones, se han notificado casos de una miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o tras el tratamiento con algunas estatinas. A nivel clínico, la MNIM se caracteriza por una debilidad persistente en la musculatura proximal y un aumento de la creatina quinasa en suero, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con la estatina.

Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK se normalizan, se puede reiniciar el tratamiento con ezetimiba/simvastatina o administrar otro producto que contenga estatinas a la dosis más baja y con monitorización estrecha del paciente.

Se ha observado un mayor índice de miopatía en pacientes a los que se incrementó la dosis de simvastatina hasta 80 mg (ver sección 5.1). Se recomiendan determinaciones periódicas de los niveles de CK, ya que pueden ser útiles en la identificación de casos subclínicos de miopatía. No obstante, no hay ninguna garantía de que dicha monitorización vaya a prevenir la miopatía.

El tratamiento con ezetimiba/simvastatina deberá interrumpirse temporalmente unos días antes de una cirugía mayor programada y cuando se produzca algún proceso médico o quirúrgico importante.

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con otros medicamentos (ver también la sección 4.5)

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta significativamente con el uso concomitante de ezetimiba/simvastatina con inhibidores potentes de la CYP3A4 (como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH [p. ej., nelfinavir], boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat), así como con ciclosporina, danazol y gemfibrozilo. Está contraindicado el uso de estos medicamentos (ver sección 4.3).

Debido a la presencia de simvastatina en la combinación de ezetimiba/simvastatina, el riesgo de miopatía y rabdomiólisis también aumenta con el uso concomitante de ciertas dosis de ezetimiba/simvastatina con otros fibratos, dosis hipolipemiantes ($\geq 1 \text{ g/día}$) de niacina o con el uso concomitante de amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem (ver secciones 4.2 y 4.5). El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico y ezetimiba/simvastatina (ver sección 4.5). Para pacientes con HoFH, el riesgo puede aumentar con el uso concomitante de lomitapida con ezetimiba/simvastatina (ver sección 4.5).

En consecuencia, en relación con los inhibidores de la CYP3A4, el uso concomitante de ezetimiba/simvastatina con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.5). Si el tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, debe suspenderse el tratamiento con ezetimiba/simvastatina mientras dure el tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa). Además, se debe tener precaución cuando se combina ezetimiba/simvastatina con otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4: fluconazol, verapamilo y diltiazem (ver secciones 4.2 y 4.5). Debe evitarse el consumo concomitante de zumo de pomelo y ezetimiba/simvastatina.

Simvastatina no se debe coadministrar formulaciones sistémicas de con ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que se considere esencial el uso de ácido fusídico sistémico, se debe suspender el tratamiento con la estatina mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que estaban recibiendo esta combinación (ver sección 4.5). Se debe advertir al paciente que solicite ayuda médica inmediatamente si experimenta cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad musculares.

El tratamiento con la estatina puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la administración prolongada de ácido fusídico sistémico, p. ej., en el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de coadministrar ezetimiba/simvastatina y ácido fusídico solo se considerará caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Debe evitarse el uso combinado de ezetimiba/simvastatina a dosis más elevadas de 10 mg/20 mg al día con dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina, a menos que sea probable que el beneficio clínico supere al mayor del riesgo de miopatía (ver secciones 4.2 y 4.5).

Se han observado casos raros de miopatía/rabdomiólisis asociados a la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día); cualquiera de ellos puede producir miopatía cuando se administra por separado.

En un ensayo clínico (mediana del seguimiento de 3,9 años) en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y niveles bien controlados de C- LDL con simvastatina 40 mg/día, con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un aumento del beneficio en los resultados cardiovasculares, al añadir dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día). Por lo tanto, los médicos que estén valorando el tratamiento combinado con simvastatina y dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) o productos que contengan niacina deben sopesar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos y monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de dolor, sensibilidad o debilidad musculares, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y cuando se aumente la dosis de alguno de los medicamentos.

Además, en este ensayo clínico, la incidencia de miopatía en pacientes chinos tratados con simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10 mg/40 mg fue aproximadamente del 0,24 %, en comparación con el 1,24 % en los pacientes chinos que recibían simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10mg /40 mg administrada conjuntamente con ácido nicotínico/laropiprant 2.000 mg/40 mg de liberación modificada. A pesar de que la única población asiática evaluada en este ensayo clínico fue la china, debido a que la incidencia de miopatía es mayor en pacientes chinos que en pacientes no chinos, no está recomendada la administración conjunta de ezetimiba/simvastatina con dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) en pacientes asiáticos.

Acipimox está estructuralmente relacionado con la niacina. Aunque no se ha estudiado acipimox, el riesgo de efectos tóxicos musculares puede ser similar a la niacina.

Debe evitarse el uso combinado de ezetimiba/simvastatina a dosis más elevadas de 10 mg/20 mg al día con amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem. En pacientes con HoFH, debe evitarse el uso combinado de ezetimiba/simvastatina a dosis superiores a 10 mg/40 mg al día con lomitapida (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

Los pacientes que toman ezetimiba/simvastatina, especialmente dosis elevadas, concomitantemente con otros medicamentos clasificados por tener un efecto inhibitorio moderado sobre la CYP3A4 a dosis terapéuticas, pueden tener un mayor riesgo de miopatía. Cuando se administra ezetimiba/simvastatina con un inhibidor moderado de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 2,5 veces), puede ser necesario un ajuste de la dosis. En el caso de ciertos inhibidores moderados de la CYP3A4, p. ej., diltiazem, se recomienda una dosis máxima de ezetimiba/simvastatina de 10 mg/20 mg (ver sección 4.2).

Simvastatina es un sustrato de la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP, por sus siglas en inglés), que es un transportador de eflujo. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de BCRP (p. ej. elbasvir y grazoprevir) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por tanto, se debe considerar un ajuste de dosis de simvastatina dependiendo de la dosis prescrita. No se ha estudiado la coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina; sin embargo, **la dosis de ezetimiba/simvastatina no debe exceder los 10 mg/20 mg al día en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir** (ver sección 4.5).

No se han estudiado la seguridad y eficacia de ezetimiba/simvastatina administrado con fibratos. Hay un mayor riesgo de miopatía cuando simvastatina se usa concomitantemente con fibratos (especialmente gemfibrozilo). Por tanto, está contraindicado el uso concomitante de ezetimiba/simvastatina con gemfibrozilo (ver sección 4.3) y no se recomienda el uso concomitante con otros fibratos (ver sección 4.5).

Enzimas hepáticas

En ensayos controlados con pacientes que estaban recibiendo ezetimiba y simvastatina conjuntamente, se observaron elevaciones consecutivas de transaminasas (≥ 3 x LSN) (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 elevaciones consecutivas de las transaminasas (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 insuficiencia renal crónica fueron aleatorizados para recibir ezetimiba/simvastatina 10 mg/20 mg al día (n = 4.650) o placebo (n = 4.620) (periodo medio de seguimiento de 4,9 años), la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x LSN) fue del 0,7 % con ezetimiba/simvastatina y del 0,6 % con el placebo (ver sección 4.8).

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con ezetimiba/simvastatina y posteriormente cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. En los pacientes a los que se incrementa la dosis hasta 10 mg/80 mg, debe hacerse una prueba adicional antes de realizar el ajuste, 3 meses después del mismo y periódicamente a partir de ese momento (p. ej., cada seis meses) durante el primer año de tratamiento. Debe prestarse especial atención a los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas séricas, cuyas determinaciones deben repetirse rápidamente y realizarse posteriormente con mayor frecuencia. Debe suspenderse la administración del medicamento si los niveles de transaminasas se incrementan progresivamente, en especial si se elevan hasta 3 x LSN y son persistentes. Tenga en cuenta que la ALT puede proceder del músculo, por tanto, el aumento de la ALT con CK puede indicar miopatía (ver más arriba *Miopatía/rabdomiólisis*).

Tras la comercialización, se han notificado en raras ocasiones casos de insuficiencia hepática mortal y no mortal en pacientes en tratamiento con estatinas, incluyendo simvastatina. Si se produce daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con ezetimiba/simvastatina, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reiniciar el tratamiento con ezetimiba/simvastatina.

Ezetimiba/Simvastatina debe utilizarse con precaución en los pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol.

Insuficiencia hepática

Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda ezetimiba/simvastatina en estos pacientes (ver sección 5.2).

Diabetes mellitus

Algunos datos sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y, en algunos pacientes con gran riesgo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia que requieran cuidados diabéticos formales. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estas. Los pacientes de riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser monitorizados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las guías nacionales.

Población pediátrica (entre 10 y 17 años de edad)

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de ezetimiba coadministrada con simvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota en un ensayo clínico controlado en varones adolescentes (en estadio II de Tanner o superior) y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia.

En este ensayo clínico controlado limitado, por lo general no hubo efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en los adolescentes de ambos sexos, ni ningún efecto sobre la duración del ciclo menstrual en adolescentes de sexo femenino. Sin embargo, no se han estudiado los efectos de ezetimiba sobre el crecimiento y la maduración sexual durante un periodo de tratamiento superior a 33 semanas (ver secciones 4.2 y 4.8).

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ezetimiba coadministrada con dosis de simvastatina superiores a 40 mg al día en población pediátrica de 10 a 17 años de edad.

No se ha estudiado ezetimiba en pacientes menores de 10 años ni en niñas antes de la menarquia (ver secciones 4.2 y 4.8).

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

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba administrada con fibratos (ver más arriba y las secciones 4.3 y 4.5).

Anticoagulantes

Si ezetimiba/simvastatina se añade a warfarina, otro anticoagulante cumarínico o fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe ser monitorizado apropiadamente (ver sección 4.5).

Enfermedad pulmonar intersticial

Con algunas estatinas, incluyendo simvastatina, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con el tratamiento de larga duración (ver sección 4.8). Las características principales pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud en general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente padece enfermedad pulmonar intersticial debe interrumpirse el tratamiento con ezetimiba/simvastatina.

Excipiente

Lactosa

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

Sodio

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

Diversos mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los fármacos o los fitopreparados que inhiben determinadas enzimas (p. ej., CYP3A4) o las rutas del transportador (p. ej., OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y ácido de simvastatina y pueden causar un aumento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

Consulte la ficha técnica de todos los fármacos de uso concomitante para obtener información adicional sobre sus posibles interacciones con simvastatina o sobre la posibilidad de alteraciones de la enzima o del transportador y los posibles ajustes de dosis y pautas de administración.

Interacciones farmacodinámicas

Interacciones con medicamentos hipolipemiantes que pueden producir miopatía cuando se administran solos.

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante de simvastatina con fibratos. Además, hay una interacción farmacocinética de simvastatina con gemfibrozilo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina (ver más adelante Interacciones farmacocinéticas y las secciones 4.3 y 4.4). Se han asociado casos raros de miopatía/rabdomiólisis a simvastatina coadministrada con dosis de ácido nicotínico modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día) (ver sección 4.4).

Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis y provocar colelitiasis. En un estudio preclínico en perros, ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar (ver sección 5.3). Aunque se desconoce la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos, no se recomienda la coadministración de ezetimiba/simvastatina con fibratos (ver la sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

En la siguiente tabla se resumen las recomendaciones de prescripción de los fármacos que provocan interacciones farmacológicas (se proporcionan más detalles en el texto; ver también las secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Interacciones farmacológicas asociadas con el aumento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis

Fármacos que interaccionan	Recomendaciones de prescripción
Inhibidores potentes de CYP3A4, p. ej. Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodona Cobicistat Ciclosporina Danazol Gemfibrozilo	Contraindicados con ezetimiba/simvastatina
Otros fibratos Ácido fusídico	No recomendados con ezetimiba/simvastatina
Niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día)	No recomendado con ezetimiba/simvastatina para pacientes asiáticos
Amiodarona Amlodipino Verapamilo Diltiazem	No exceder de 10 mg/20 mg de ezetimiba/simvastatina al día

Niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día) Elbasvir Grazoprevir	
Lomitapida	Para pacientes con HoFH, no exceder de 10 mg/40 mg de ezetimiba/simvastatina al día
Zumo de pomelo	Evitar el zumo de pomelo cuando se toma ezetimiba/simvastatina

Efectos de otros medicamentos sobre ezetimiba/simvastatina

Ezetimiba/Simvastatina

Niacina: En un estudio de 15 adultos sanos, la administración concomitante de ezetimiba/simvastatina (10 mg/20 mg al día durante 7 días) provocó un pequeño incremento en la media del AUC de niacina (22 %) y ácido nicotínico (19 %) administrados como comprimidos de liberación prolongada de NIASPAN (1.000 mg durante 2 días y 2.000 mg durante 5 días después de un desayuno bajo en grasas). En el mismo estudio, la administración concomitante de NIASPAN incrementó ligeramente la media del AUC de ezetimiba (9 %), ezetimiba total (26 %), simvastatina (20 %) y simvastatina ácida (35 %) (ver secciones 4.2 y 4.4).

No se han realizado estudios de interacción de fármacos con dosis más altas de simvastatina.

Ezetimiba

Antiácidos

La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta disminución de la tasa de absorción no se considera clínicamente significativa.

Colestiramina

La administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva (AUC) media de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) en aproximadamente un 55 %. La reducción progresiva de los niveles de C-LDL por adición de ezetimiba/simvastatina a colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción (ver sección 4.2).

Ciclosporina

En un estudio realizado con ocho pacientes a los que se había realizado un trasplante renal con un aclaramiento de creatinina > 50 ml/min y que tomaban una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba aumentó 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC medio de ezetimiba total en comparación con una población control sana, que estaba recibiendo solo ezetimiba, de otro estudio ($n = 17$). En un estudio diferente, un paciente con trasplante renal e insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, presentó una exposición a ezetimiba total 12 veces superior a la de los controles concurrentes que estaban recibiendo ezetimiba sola. En un estudio cruzado de dos periodos en doce individuos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7 provocó un aumento medio del 15 % en el AUC de ciclosporina (intervalo de descenso del 10 % a aumento del 51 %) en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado del efecto de ezetimiba coadministrada sobre la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Está contraindicada la administración concomitante de ezetimiba/simvastatina con ciclosporina (ver sección 4.3).

Fibratos

La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumentó las concentraciones de ezetimiba total aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente. Aunque estos incrementos no se consideran clínicamente significativos, está contraindicada la coadministración de ezetimiba/simvastatina con gemfibrozilo y no se recomienda con otros fibratos (ver secciones 4.3 y 4.4).

Simvastatina

Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis al aumentar la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con simvastatina. Tales inhibidores incluyen itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat. La administración concomitante de itraconazol aumentó más de 10 veces la exposición a simvastatina ácida (el metabolito activo beta-hidroxiácido). Telitromicina aumentó 11 veces la exposición a simvastatina ácida.

Está contraindicada la combinación con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat, así como con gemfibrozilo, ciclosporina y danazol (ver sección 4.3). Si el tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, debe suspenderse el tratamiento con ezetimiba/simvastatina (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa) mientras dure el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se combina ezetimiba/simvastatina con otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4: fluconazol, verapamilo o diltiazem (ver secciones 4.2 y 4.4).

Ticagrelor

La administración concomitante de ticagrelor y simvastatina aumentó la $C_{\text{máx}}$ de la simvastatina en un 81 % y el AUC en un 56 %, al tiempo que aumentó la $C_{\text{máx}}$ del ácido de simvastatina en un 64 % y el AUC en un 52 %. Se produjeron asimismo algunos aumentos individuales con un orden de magnitud de entre 2 y 3 con respecto al valor de referencia. La administración concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina por encima de los 40 mg diarios podría provocar reacciones adversas a la simvastatina; se deberá por tanto ponderar frente a los posibles beneficios. La simvastatina no tuvo ningún efecto sobre los niveles en plasma del ticagrelor. No es aconsejable el uso concomitante del ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg.

Fluconazol

Se han notificado casos raros de rabdomiólisis asociada a la administración concomitante de simvastatina y fluconazol (ver sección 4.4).

Ciclosporina

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina y ezetimiba/simvastatina; por tanto, está contraindicado el uso con ciclosporina (ver secciones 4.3 y 4.4). Aunque no se conoce completamente el mecanismo, se ha demostrado que ciclosporina aumenta el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El aumento del AUC de simvastatina ácida se debe probablemente, en parte, a la inhibición de la CYP3A4 y/o de la OATP1B1.

Danazol

El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol y ezetimiba/simvastatina; por tanto, está contraindicado el uso con danazol (ver secciones 4.3 y 4.4).

Gemfibrozilo

Gemfibrozilo aumenta el AUC de simvastatina ácida aproximadamente 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la vía de la glucuronidación y/o de la OATP1B1 (ver secciones 4.3 y 4.4). Está contraindicada la administración concomitante con gemfibrozilo.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. Por el momento se desconoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámica, farmacocinética o ambas). Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo

algunas muertes) en pacientes que estaban recibiendo esta combinación. La coadministración de esta combinación puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos. Si el tratamiento con ácido fusídico es necesario, debe suspenderse el tratamiento con ezetimiba/simvastatina mientras dure el tratamiento con ácido fusídico (ver sección 4.4).

Amiodarona

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta cuando se administran concomitantemente amiodarona y simvastatina (ver sección 4.4). En un estudio clínico, se notificó miopatía en el 6 % de los pacientes que recibían simvastatina 80 mg y amiodarona. Por tanto, la dosis de ezetimiba/simvastatina no debe exceder la dosis diaria de 10 mg/20 mg en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amiodarona.

Agentes bloqueantes de los canales de calcio:

Verapamilo

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de verapamilo y simvastatina 40 mg o 80 mg (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de simvastatina con verapamilo resultó en un aumento de 2,3 veces en la exposición a simvastatina ácida, probablemente debido, en parte, a la inhibición de la CYP3A4. Por tanto, la dosis de ezetimiba/simvastatina no debe superar los 10 mg/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo.

Diltiazem

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de diltiazem y simvastatina 80 mg (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de diltiazem con simvastatina causó un aumento de 2,7 veces en la exposición a simvastatina ácida, probablemente debido a la inhibición de la CYP3A4. Por tanto, la dosis de ezetimiba/simvastatina no debe superar los 10 mg/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con diltiazem.

Amlodipino

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con amlodipino y simvastatina tienen un mayor riesgo de miopatía. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de amlodipino causó un aumento de 1,6 veces en la exposición a simvastatina ácida. Por tanto, la dosis de ezetimiba/simvastatina no debe superar los 10 mg/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.

Lomitapida

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis puede incrementar con la administración concomitante de lomitapida con simvastatina (ver secciones 4.3 y 4.4). Por tanto, en pacientes con HoFH, la dosis de ezetimiba/simvastatina no debe superar los 10 mg/40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con lomitapida.

Inhibidores moderados de la CYP3A4:

Los pacientes que toman ezetimiba/simvastatina, especialmente dosis elevadas, concomitantemente con otros medicamentos clasificados por tener un efecto inhibitorio moderado sobre la CYP3A4, pueden tener un mayor riesgo de miopatía (ver sección 4.4).

Inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1

Simvastatina ácida es un sustrato de la proteína transportadora OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1 puede conducir a un incremento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía (ver secciones 4.3 y 4.4).

Inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP): la administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de BCRP, incluyendo medicamentos que contienen elbasvir y grazoprevir, puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía (ver secciones 4.2 y 4.4).

Glecaprevir / pibrentasvir

El glecaprevir / pibrentasvir son potentes inhibidores de OATP1B1, OATP1B3 y MDR1, e inhibidores débiles de BCRP. Se ha demostrado que la administración conjunta de simvastatina o ácido de simvastatina con los agentes antivirales mencionados conduce a un aumento de la concentración plasmática de la estatina, que a su vez puede aumentar el riesgo de reacciones adversas dependientes de la dosis, como la miopatía.

Zumo de pomelo

El zumo de pomelo inhibe el citocromo P450 3A4. El consumo concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1 litro al día) y simvastatina causó un aumento de 7 veces en la exposición a simvastatina ácida. El consumo de 240 ml de zumo de pomelo por la mañana y la administración de simvastatina por la noche también causó un aumento de 1,9 veces. Por tanto, debe evitarse el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con ezetimiba/simvastatina.

Colchicina

En pacientes con insuficiencia renal, ha habido notificaciones de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina. Se recomienda una estrecha monitorización clínica de los pacientes que toman esta combinación.

Rifampicina

Dado que rifampicina es un inductor potente de CYP3A4, los pacientes sometidos a tratamiento de larga duración con rifampicina (p. ej., tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de simvastatina. En un estudio farmacocinético en voluntarios sanos, el área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) de simvastatina ácida disminuyó en un 93 % con la administración concomitante de rifampicina.

Niacina

Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con la administración conjunta de simvastatina y dosis de niacina modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día) (ver sección 4.4).

Efectos de ezetimiba/simvastatina sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Ezetimiba

En estudios preclínicos, se ha mostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimiba y fármacos que son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la N-acetiltransferasa.

Anticoagulantes

En un estudio en doce adultos varones sanos, la administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si ezetimiba/simvastatina se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser monitorizado adecuadamente (ver sección 4.4).

Simvastatina

Simvastatina no tiene un efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 3A4. Por tanto, no se espera que afecte a las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas vía citocromo P450 3A4.

Anticoagulantes orales

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes con hipercolesterolemia, la administración de simvastatina a dosis de 20-40 mg/día potenció moderadamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, notificado como el cociente internacional

normalizado (INR), aumentó desde un valor basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios con voluntarios sanos y con pacientes, respectivamente. Se han notificado muy pocos casos de aumento del INR. En pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe determinarse antes de iniciar el tratamiento con ezetimiba/simvastatina y con la suficiente frecuencia al principio del tratamiento para asegurarse de que no se producen alteraciones significativas del tiempo de protrombina. Una vez documentado que el tiempo de protrombina se mantiene estable, se puede monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de ezetimiba/simvastatina se cambia o suspende, se debe repetir el mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con hemorragias ni cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La aterosclerosis es un proceso crónico y generalmente la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debería tener un impacto leve sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria.

Ezetimiba/Simvastatina

Ezetimiba/Simvastatina está contraindicado durante el embarazo. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba/simvastatina durante el embarazo. Los estudios realizados en animales con el tratamiento combinado han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Simvastatina

No se ha establecido la seguridad de simvastatina en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han notificado raramente anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis prospectivo de aproximadamente 200 embarazos con exposición durante el primer trimestre a simvastatina o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento de 2,5 veces o superior en las anomalías congénitas con respecto a la incidencia general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que toman simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado difiera de la observada en la población general, la administración de simvastatina a embarazadas puede reducir los niveles fetales de mevalonato, un precursor de la biosíntesis de colesterol. Por esta razón, ezetimiba/simvastatina no debe utilizarse en mujeres embarazadas, que quieran quedarse embarazadas o que sospechen que están embarazadas. El tratamiento con ezetimiba/simvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se haya comprobado que la mujer no está embarazada (ver sección 4.3).

Ezetimiba

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo.

Lactancia

Ezetimiba/Simvastatina está contraindicado durante la lactancia. Los estudios en ratas han mostrado que ezetimiba se excreta en la leche materna. Se desconoce si los componentes activos de ezetimiba/simvastatina se secretan en la leche materna (ver sección 4.3).

Fertilidad

Ezetimiba

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

Simvastatina

No hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre los efectos de simvastatina sobre la fertilidad humana. Simvastatina no tuvo efecto en los estudios de fertilidad en ratas macho o hembra (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos.

4.8. Reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad de ezetimiba/simvastatina (o la coadministración de ezetimiba y simvastatina equivalente a ezetimiba/simvastatina) en aproximadamente 12.000 pacientes en ensayos clínicos. Las frecuencias de las reacciones adversas se ordenan según lo siguiente: 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), incluidas notificaciones aisladas.

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina (N = 2.404) y con una mayor incidencia que con placebo (N = 1.340).

Reacciones adversas con ezetimiba/simvastatina y con una mayor incidencia que con placebo

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos		<ul style="list-style-type: none"> • trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso		<ul style="list-style-type: none"> • mareos • cefalea
Trastornos gastrointestinales		<ul style="list-style-type: none"> • dolor abdominal • molestias abdominales • dolor en abdomen superior • dispepsia • flatulencia • náuseas • vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		<ul style="list-style-type: none"> • prurito • exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		<ul style="list-style-type: none"> • artralgia • espasmos musculares • debilidad muscular • molestias musculoesqueléticas • cervicalgia • dolor en las extremidades

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		<ul style="list-style-type: none"> • astenia • fatiga • malestar general • edema periférico
Exploraciones complementarias	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de ALT y/o AST • Elevación de la CK sanguínea 	<ul style="list-style-type: none"> • aumento de la bilirrubina sanguínea • aumento del ácido úrico en sangre • elevación de la gamma-glutamyl transferasa • aumento del cociente internacional normalizado • presencia de proteínas en orina • Pérdida de peso

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina (N = 9.595) y con una mayor incidencia que con estatinas administradas en monoterapia (N = 8.883).

Reacciones adversas con ezetimiba/simvastatina y con una mayor incidencia que con estatinas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos		<ul style="list-style-type: none"> • insomnio
Trastornos del sistema nervioso		<ul style="list-style-type: none"> • cefalea • parestesia
Trastornos gastrointestinales		<ul style="list-style-type: none"> • distensión abdominal • diarrea • boca seca • dispepsia • flatulencia • enfermedad por reflujo gastroesofágico • vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		<ul style="list-style-type: none"> • prurito • exantema • urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> • mialgia 	<ul style="list-style-type: none"> • artralgia • dolor de espalda • espasmos musculares • debilidad muscular • dolor musculoesquelético • dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		<ul style="list-style-type: none"> • astenia • dolor torácico • fatiga • edema periférico
Exploraciones complementarias	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de ALT y/o AST 	<ul style="list-style-type: none"> • aumento de la bilirrubina sanguínea • aumento de la CK sanguínea • aumento de la gamma-glutamyl transferasa

Población pediátrica (entre 10 y 17 años de edad)

En un ensayo que incluyó pacientes adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n = 248), se observaron elevaciones de ALT y/o AST ($\geq 3 \times$ LSN, consecutivas) en el 3 % (4

pacientes) de los pacientes en tratamiento con ezetimiba/simvastatina en comparación con el 2 % (2 pacientes) en el grupo de simvastatina en monoterapia; estos valores fueron, respectivamente, del 2 % (2 pacientes) y del 0 % para la elevación de la CPK ($\geq 10 \times$ LSN). No se notificaron casos de miopatía.

Este estudio no era adecuado para comparar reacciones adversas farmacológicas 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 = $10 \times$ LSN o dos valores consecutivos de CPK = 5 y $< 10 \times$ LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1% con ezetimiba/simvastatina y del 0,2% con simvastatina, definiéndose rabdomiólisis como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK = $10 \times$ LSN con lesión renal probada, dos valores consecutivos de CPK = $5 \times$ LSN y $< 10 \times$ LSN con lesión renal probada o una CPK = 10.000 UI/l sin que se encuentre lesión renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($= 3 \times$ 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 insuficiencia 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 ezetimiba/simvastatina 10 mg/20 mg al día ($n = 4.650$) o placebo ($n = 4.620$), los perfiles de seguridad fueron comparables durante una mediana del periodo de seguimiento de 4,9 años. En este ensayo, solo se registraron acontecimientos adversos graves e interrupciones del tratamiento debidos a cualquier acontecimiento adverso. Los índices de interrupciones del tratamiento debidas a acontecimientos adversos fueron comparables (10,4 % en pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina, 9,8 % en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue del 0,2 % en pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina y del 0,1 % en pacientes tratados con placebo. Las elevaciones consecutivas de las transaminasas ($> 3 \times$ LSN) se produjeron en el 0,7 % de los pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina en comparación con el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo. En este ensayo, no hubo aumentos clínicamente significativos en la incidencia de acontecimientos adversos pre-especificados, incluyendo cáncer (9,4 % con ezetimiba/simvastatina, 9,5 % con placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de cálculos biliares o pancreatitis.

Valores de laboratorio

En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes en las transaminasas séricas (ALT y/o AST $\geq 3 \times$ LSN, consecutivas) fue del 1,7 % en los pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y volvieron a los valores basales después de interrumpir el tratamiento o con un tratamiento continuo (ver sección 4.4).

Se observaron elevaciones clínicamente importantes de la CK ($\geq 10 \times$ LSN) en un 0,2 % de los pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina.

Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido notificadas con el uso postcomercialización de ezetimiba/simvastatina o durante los ensayos clínicos o durante su uso postcomercialización con uno de los componentes individuales.

	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			<ul style="list-style-type: none"> trombocitopenia anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			<ul style="list-style-type: none"> disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos			<ul style="list-style-type: none"> depresión insomnio
Trastornos del sistema nervioso			<ul style="list-style-type: none"> neuropatía periférica pérdida de memoria
Trastornos oculares	<ul style="list-style-type: none"> visión borrosa, alteración visual 		
Trastornos vasculares			<ul style="list-style-type: none"> sofocos hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			<ul style="list-style-type: none"> tos disnea enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales			<ul style="list-style-type: none"> estreñimiento pancreatitis gastritis
Trastornos hepatobiliares			<ul style="list-style-type: none"> hepatitis/ictericia insuficiencia hepática mortal y no mortal colecistitis colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		<ul style="list-style-type: none"> erupciones medicamentosas liquenoides 	<ul style="list-style-type: none"> alopecia eritema multiforme exantema urticaria angioedema
Trastornos del sistema inmune			<ul style="list-style-type: none"> hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas anafilaxia (muy raro)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		<ul style="list-style-type: none"> rotura muscular 	<ul style="list-style-type: none"> calambres musculares miopatía* (incluido miositis) rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda (ver sección 4.4) tendinopatías, a veces complicadas por rotura miopatía necrosante inmunomediada (ver sección 4.4)**
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		<ul style="list-style-type: none"> ginecomastia 	<ul style="list-style-type: none"> disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			<ul style="list-style-type: none"> dolor

* En un ensayo clínico, la aparición de miopatía fue frecuente en pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día en comparación con los pacientes en tratamiento con dosis de 20 mg/día (1,0 % frente a 0,02 %, respectivamente) (ver secciones 4.4 y 4.5).

** Muy raramente, ha habido notificaciones de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM), una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. La MNIM se caracteriza por: debilidad muscular proximal, elevación de la creatina quinasa sérica, que persiste a pesar de interrumpir el tratamiento con estatina; biopsia muscular que muestra miopatía necrosante sin inflamación significativa; mejoría con medicamentos inmunosupresores (ver sección 4.4).

Raramente se ha notificado un síndrome de hipersensibilidad aparente que ha incluido algunas de las siguientes manifestaciones: angioedema, pseudolupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos, artritis y artralgia, urticaria, reacción de fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

Valores de laboratorio

Aumento de la fosfatasa alcalina; anomalías en las pruebas de función hepática.

Se han notificado aumentos en la HbA_{1c} y en los niveles de glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluyendo simvastatina.

Tras la comercialización, con rara frecuencia ha habido notificaciones de deterioro cognitivo (p. ej., pérdida de memoria, tendencia al olvido, amnesia, alteración de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas, incluyendo simvastatina. Por lo general, los casos no son graves y son reversibles después de la interrupción de la estatina, con tiempos variables hasta la aparición del síntoma (desde 1 día hasta años) y la resolución del síntoma (mediana de 3 semanas).

Con algunas estatinas se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales:

- Alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas
- Disfunción sexual
- Diabetes mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

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

Ezetimiba/Simvastatina

En caso de producirse sobredosis, deben emplearse medidas sintomáticas y de soporte. La coadministración de ezetimiba (1.000 mg/kg) y simvastatina (1.000 mg/kg) fue bien tolerada en estudios de toxicidad oral aguda en ratones y ratas. En estos animales no se observaron signos clínicos de toxicidad. La DL₅₀ oral estimada para ambas especies fue de ezetimiba ≥ 1.000 mg/kg/simvastatina ≥ 1.000 mg/kg.

Ezetimiba

En ensayos clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimiba a 15 sujetos sanos durante un periodo de hasta 14 días o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un máximo de 56 días fue por lo general bien tolerada. Se han notificado algunos casos de sobredosis; la mayoría no se han asociado con reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas no han sido graves. En animales, no se observó toxicidad después de la administración de dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba en ratas y ratones y 3.000 mg/kg en perros.

Simvastatina

Se han notificado algunos casos de sobredosis; la dosis máxima tomada fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros fármacos modificadores de los lípidos, código ATC: C10BA02

Ezetimiba/Simvastatina es un hipolipemiante que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y esteroides vegetales relacionados e inhibe la síntesis endógena del colesterol.

Mecanismo de acción

Ezetimiba/Simvastatina

El colesterol plasmático procede de la absorción intestinal y de la síntesis endógena.

Ezetimiba/Simvastatina contiene ezetimiba y simvastatina, dos compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. Ezetimiba/Simvastatina reduce las cifras elevadas de colesterol total (C-total), C-LDL, apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-no HDL) y aumenta el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) a través de la doble inhibición de la absorción y la síntesis del colesterol.

Ezetimiba

Ezetimiba inhibe la absorción intestinal del colesterol. Ezetimiba es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción distinto al de otras clases de reductores del colesterol (p. ej., estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y estanoles vegetales). La diana molecular de ezetimiba es el transportador de esterol 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 del colesterol, lo que da lugar a una disminución del transporte de colesterol intestinal al hígado; las estatinas reducen la síntesis del colesterol en el hígado y, juntos, estos mecanismos diferentes aportan una reducción complementaria del colesterol. En un ensayo clínico de 2 semanas de duración en 18 pacientes con hipercolesterolemia, ezetimiba inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54 %, en comparación con el placebo.

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba para inhibir la absorción del colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción de [¹⁴C]-colesterol sin que se produjeran efectos sobre la absorción de los triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol ni las vitaminas liposolubles A y D.

Simvastatina

Después de la ingestión, simvastatina, que es una lactona inactiva, es hidrolizada en el hígado a la correspondiente forma activa β-hidroxiácido, que tiene una potente actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa (3 hidroxi-3 metilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso inicial y limitante de la velocidad en la biosíntesis del colesterol.

Se ha demostrado que simvastatina reduce las concentraciones normales y elevadas del C-LDL. Las LDL se forman a partir de las proteínas de muy baja densidad (VLDL) y son catabolizadas predominantemente a través del receptor de alta afinidad LDL. El mecanismo del efecto reductor de LDL de simvastatina puede implicar tanto la reducción de la concentración del colesterol unido a las VLDL (C-VLDL) como la

inducción del receptor de las LDL, lo que produce una disminución de la producción y un aumento del catabolismo del C-LDL. La apolipoproteína B también disminuye sustancialmente durante el tratamiento con simvastatina. Además, simvastatina aumenta moderadamente el C-HDL y reduce los TG plasmáticos. Como resultado de estos cambios, los cocientes entre C-total y C-HDL, y entre C-LDL y C-HDL se reducen.

Eficacia clínica y seguridad

En estudios clínicos controlados, ezetimiba/simvastatina redujo significativamente las cifras de C-total, C-LDL, Apo B, TG y C-no HDL, e incrementó el C-HDL en pacientes con hipercolesterolemia.

Prevención de acontecimientos cardiovasculares

Se ha demostrado que la ezetimiba/simvastatina reduce los acontecimientos cardiovasculares importantes en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA.

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 ≤ 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 ≤ 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 añadía 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). 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

<u>Resultado</u>	Ezetimiba/Simvastatina		Simvastatina		Cociente de riesgo (IC del 95%)	Valor de p
	10/40 mg ^a		40 mg ^b			
	(N=9.067)		(N=9.077)			
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Criterio de valoración principal compuesto de eficacia						
(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
Criterios de valoración secundarios compuestos de eficacia						
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
Componentes del criterio de valoración principal compuesto y criterios de valoración de eficacia seleccionados (primera aparición de un evento específico en cualquier momento)						
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 ^d						
	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
----------------------------	-------	--------	-------	--------	----------------------	-------

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

b) al 27% se les aumenta la dosis a simvastatina 80 mg.

c) estimación de Kaplan-Meier a 7 años.

d) incluye accidente cerebrovascular isquémico o accidente cerebrovascular de cualquier tipo.

Hipercolesterolemia primaria

En un ensayo doble ciego, controlado con placebo y de 8 semanas de duración, 240 pacientes con hipercolesterolemia que ya estaban recibiendo tratamiento con simvastatina en monoterapia y cuyas cifras no alcanzaban los objetivos del Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP) para el C-LDL (2,6 a 4,1 mmol/l [100 a 160 mg/dl], dependiendo de las características basales) fueron aleatorizados para recibir 10 mg de ezetimiba o placebo añadido al tratamiento de simvastatina que ya estaban recibiendo. Entre los pacientes tratados con simvastatina que no alcanzaron los objetivos de C-LDL marcados por la NCEP en la determinación basal (~80 %), un número significativamente mayor de pacientes del grupo de ezetimiba más simvastatina alcanzaron su objetivo de C-LDL al final del estudio en comparación con el grupo de placebo más simvastatina (76% y 21,5%, respectivamente).

Las reducciones correspondientes de C-LDL con ezetimiba o placebo coadministrados con simvastatina fueron también significativamente diferentes (27 % o 3 %, respectivamente). Además, ezetimiba más simvastatina disminuyó significativamente el C-total, la Apo B y los TG en comparación con placebo más simvastatina.

En un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, de 24 semanas de duración, 214 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una cifra media de C-LDL de 2,4 mmol/l (93 mg/dl) tratados con tiazolidindionas (rosiglitazona o pioglitazona) durante un mínimo de 3 meses y 20 mg de simvastatina durante un mínimo de 6 semanas fueron aleatorizados para recibir 40 mg de simvastatina o los principios activos equivalentes a ezetimiba/simvastatina 10 mg/20 mg administrados conjuntamente. Ezetimiba/Simvastatina 10 mg/20 mg fue significativamente más efectivo que duplicar la dosis de simvastatina a 40 mg para reducir más las cifras de C-LDL (-21 % y 0 %, respectivamente), C-total (-14% y -1%, respectivamente), Apo B (-14% y -2%, respectivamente) y C-no HDL (-20 % y -2 %, respectivamente), más allá de las reducciones observadas con simvastatina 20 mg. Los resultados para C-HDL y TG no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos de tratamiento. El tipo de tratamiento con tiazolidindiona no afectó los resultados.

La eficacia de las diferentes dosis de ezetimiba/simvastatina (10 mg/10 mg a 10 mg/80 mg/día) se mostró en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración que incluyó todas las dosis disponibles de ezetimiba/simvastatina y todas las dosis relevantes de simvastatina. Cuando los pacientes que recibieron todas las dosis de ezetimiba/simvastatina se compararon con los que recibieron todas las dosis de simvastatina, se vio que ezetimiba/simvastatina redujo significativamente el C-total, C-LDL y TG (ver Tabla 1), así como Apo B (-42 % y -29 %, respectivamente), C-no HDL (-49 % y -34 %, respectivamente) y proteína C-reactiva (-33 % y -9 %, respectivamente). Los efectos de ezetimiba/simvastatina sobre el C-HDL fueron similares a los efectos observados con simvastatina. Análisis posteriores mostraron que ezetimiba/simvastatina aumentó significativamente el C-HDL comparado con placebo.

Tabla 2: Respuesta a ezetimiba/simvastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria (% de cambio de la media^a desde el valor basal^b sin tratar)

Tratamiento					
(dosis diaria)	N	C-Total	C-LDL	C-HDL	TG ^a
Datos combinados (todas las dosis de ezetimiba/simvastatina) ^c	353	-38	-53	+8	-28
Datos combinados (todas las dosis)	349	-26	-38	+8	-15

de simvastatina) ^c					
Ezetimiba 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
Ezetimiba/Simvastatina por dosis					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatina por dosis					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

^a Para triglicéridos, % de cambio de la mediana desde el valor basal.

^b Valores basales: con fármaco no hipolipemiente.

^c Dosis agrupadas de ezetimiba/simvastatina (10/10-10/80) redujeron significativamente el C-total, C-LDL, y los TG, en comparación con simvastatina, y aumentaron significativamente el C-HDL, en comparación con placebo.

En un estudio con un diseño similar, los resultados de todos los parámetros lipídicos fueron por lo general consistentes. En un análisis agrupado de estos dos estudios, la respuesta lipídica a ezetimiba/simvastatina fue similar en pacientes con niveles de TG por encima o por debajo de 200 mg/dl.

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 morbilidad y mortalidad 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, según la determinación por ecografía en modo B. Con ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg o con 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 (GIM medio basal de la carótida 0,68 mm y 0,69 mm, respectivamente).

Ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg disminuyó el C-LDL, C-total, Apo-B y los triglicéridos 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 con ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido.

Ezetimiba/Simvastatina contiene simvastatina. En dos ensayos clínicos a gran escala controlados con placebo, el *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (20-40 mg; N = 4.444 pacientes) y el *Heart Protection Study* (40 mg; N = 20.536 pacientes), los efectos del tratamiento con simvastatina se evaluaron en pacientes con alto riesgo de acontecimientos coronarios debido a la presencia de una cardiopatía coronaria, diabetes, vasculopatía periférica, antecedentes de accidente cerebrovascular u otras enfermedades cerebrovasculares. Se demostró que simvastatina reduce el riesgo de mortalidad total al reducir las muertes por cardiopatía coronaria (CC); el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no mortales; y la necesidad de procedimientos de revascularización coronaria y no coronaria.

El estudio de la efectividad de las reducciones adicionales de colesterol y homocisteína (SEARCH) evaluó el efecto del tratamiento con simvastatina 80 mg frente a 20 mg (mediana de seguimiento de 6,7 años) sobre los principales acontecimientos vasculares (PEV; definidos como CC mortal, infarto de miocardio no mortal, procedimiento de revascularización coronaria, accidente cerebrovascular mortal o no mortal, o procedimiento de revascularización periférica) en 12.064 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio. No hubo diferencias significativas en la incidencia de PEV entre los 2 grupos; simvastatina 20 mg (n = 1553; 25,7 %) frente simvastatina 80 mg (n = 1477; 24,5%), RR 0,94, 95 % IC: 0,88 a 1,01. La diferencia absoluta en el C-LDL entre los dos grupos en el transcurso del estudio fue de $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Los perfiles de seguridad fueron similares entre los dos grupos de tratamiento, salvo que la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 1,0 % en pacientes con simvastatina 80 mg en comparación con el 0,02 % en los pacientes con 20 mg. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año siguiente del tratamiento fue de aproximadamente un 0,1 %.

Población pediátrica

Estudios clínicos en población pediátrica (entre 10 y 17 años de edad)

En un ensayo controlado, multicéntrico y doble ciego, 142 adolescentes varones (en estadio II de Tanner y estadios superiores) y 106 adolescentes del sexo femenino postmenárquicas, de 10 a 17 años de edad (edad media de 14,2 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH), con niveles de C-LDL basal entre 4,1 y 10,4 mmol/l, fueron aleatorizados para recibir ezetimiba 10 mg coadministrada con simvastatina (10, 20 o 40 mg) o simvastatina sola (10, 20 o 40 mg) durante 6 semanas, ezetimiba coadministrada con 40 mg de simvastatina, o 40 mg de simvastatina sola, durante las 27 semanas siguientes y, de forma abierta, a ezetimiba coadministrada con simvastatina (10, 20 o 40 mg) durante las 20 semanas siguientes.

En la semana 6, ezetimiba coadministrada con simvastatina (todas las dosis) redujo significativamente el C-total (38 % frente a 26 %), C- LDL (49 % frente a 34 %), Apo B (39 % frente a 27 %) y C-no HDL (47 % frente a 33 %) en comparación con simvastatina sola (todas las dosis). Los resultados de los dos grupos de tratamiento fueron similares para los TG y el C- HDL (-17% frente a -12 % y +7 % frente a +6 %, respectivamente). En la semana 33, los resultados fueron coherentes con los de la semana 6 y significativamente más pacientes en tratamiento con ezetimiba y 40 mg de simvastatina (62 %) alcanzaron el objetivo ideal de la NCEP AAP ($< 2,8$ mmol/l [110 mg/dl]) para el C-LDL, en comparación con los que recibieron 40 mg de simvastatina (25 %). En la semana 53, al final de la extensión abierta, se mantuvieron los efectos sobre los parámetros lipídicos.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ezetimiba coadministrada con dosis de simvastatina superiores a 40 mg al día en población pediátrica de 10 a 17 años de edad. No se ha estudiado la eficacia a largo plazo del tratamiento con ezetimiba en pacientes menores de 17 años para reducir la morbimortalidad en la edad adulta.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene ezetimiba/simvastatina en los diferentes grupos de la población pediátrica en hipercolesterolemia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH)

Se llevó a cabo un estudio doble ciego, aleatorizado, de 12 semanas en pacientes con un diagnóstico clínico y/o genotípico de HoFH. Se analizaron datos de un subgrupo de pacientes (n = 14) que recibían 40 mg de simvastatina al inicio. Al aumentar la dosis de simvastatina de 40 a 80 mg (n = 5) se produjo una reducción del C-LDL del 13 % desde los valores iniciales alcanzados con simvastatina 40 mg. La administración conjunta de ezetimiba y simvastatina equivalente a ezetimiba/simvastatina (10 mg/40 mg y 10 mg/80 mg agrupados, n = 9) redujo el C-LDL en un 23 % desde el valor inicial con simvastatina 40 mg. En esos pacientes, la administración conjunta de ezetimiba y simvastatina equivalente a ezetimiba/simvastatina (10 mg/80 mg, n = 5) redujo el C-LDL en un 29 % desde el valor inicial con simvastatina 40 mg.

Prevención de acontecimientos vasculares importantes en la nefropatía crónica (NC)

El *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) fue un estudio multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, realizado en 9.438 pacientes con nefropatía crónica, un tercio de los cuales estaban en diálisis al principio del estudio. Un total de 4.650 pacientes fueron asignados a ezetimiba/simvastatina 10 mg/20 mg y 4.620 a placebo y se les hizo el seguimiento durante una mediana de 4,9 años. Los pacientes tenían una edad media de 62 años, el 63 % eran varones, el 72 % de raza blanca, el 23 % diabéticos y, en los que no estaban en diálisis, el índice de filtración glomerular medio estimado (IFGe) era de 26,5 ml/min/1,73 m². No hubo criterios de inclusión referentes a lípidos. El C-LDL medio basal fue de 108 mg/dl. Después de un año, incluyendo a los pacientes que ya no tomaban la medicación del estudio, el C-LDL se redujo en un 26 % en comparación con placebo con simvastatina 20 mg sola y un 38 % con ezetimiba/simvastatina 10 mg/20 mg.

La comparación primaria especificada en el protocolo del SHARP fue el análisis por intención de tratar de "acontecimientos vasculares importantes" (AVI; definidos como infarto de miocardio no mortal o muerte por causa cardíaca, accidente cerebrovascular o cualquier procedimiento de revascularización), solo en los pacientes inicialmente aleatorizados a los grupos de ezetimiba/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) para recibir ezetimiba/simvastatina (n = 4.650) o placebo (n = 4.620), así como los componentes de esta combinación.

El análisis del criterio principal de valoración mostró que ezetimiba/simvastatina redujo significativamente el riesgo de acontecimientos vasculares importantes (749 pacientes con acontecimientos en el grupo de placebo frente a 639 en el grupo de ezetimiba/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 de la eficacia del monocomponente ezetimiba para reducir significativamente el riesgo de acontecimientos vasculares importantes en pacientes con NC.

Los componentes individuales de los AVI en todos los pacientes aleatorizados se presentan en la Tabla 2. Ezetimiba/Simvastatina redujo significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular y de cualquier revascularización, con diferencias numéricas no significativas a favor de ezetimiba/simvastatina en el caso de infarto de miocardio no mortal y muerte por causa cardíaca.

Tabla 3: Acontecimientos vasculares importantes por grupo de tratamiento en todos los pacientes aleatorizados en SHARP^a

<u>Resultado</u>	<u>Ezetimiba/Simvastatina</u> 10 mg/20 mg (N = 4.650)	<u>Placebo</u> (N = 4.620)	<u>Índice de riesgo</u> <u>(IC del 95 %)</u>	<u>Valor de</u> <u>p</u>
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 ateroscleróticos importantes (AAI) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Análisis por intención de tratar en todos los pacientes de SHARP aleatorizados a ezetimiba combinado con simvastatina o a placebo, tanto al inicio del estudio como en el año 1.

^b 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 C-LDL alcanzada con ezetimiba/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 otros pacientes, y las reducciones del riesgo correspondientes en estos dos grupos se atenuaron.

Estenosis aórtica

El *Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis* (SEAS) 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 Doppler, medida por la velocidad del flujo del pico aórtico 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 enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir placebo o ezetimiba 10 mg administrado junto con simvastatina 40 mg una vez al día.

El criterio principal de valoración fue la combinación de acontecimientos cardiovasculares importantes (ACI), que constan de muerte por causa cardiovascular, valvuloplastia aórtica, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) como resultado de la progresión de la EA, infarto de miocardio no mortal, revascularización coronaria (CABG), 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. En comparación con placebo, ezetimiba/simvastatina 10 mg/40 mg no redujo significativamente el riesgo de ACI. El criterio principal de valoración se produjo en 333 pacientes (35,3 %) en el grupo de ezetimiba/simvastatina y en 355 pacientes (38,2 %) en el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos en el grupo de ezetimiba/simvastatina, 0,96; IC del 95 %, 0,83 a 1,12; $p = 0,59$). Se realizó valvuloplastia aórtica a 267 pacientes (28,3 %) en el grupo de ezetimiba/simvastatina y 278 pacientes (29,9 %) del grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos, 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 de placebo ($n = 187$) (cociente de riesgos instantáneos, 0,78; IC del 95 %, 0,63 a 0,97; $p = 0,02$), principalmente debido al menor número de pacientes que se sometieron a revascularización coronaria.

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 de 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 tanto, los resultados del estudio SEAS no pudieron ser confirmados por el SHARP.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando ezetimiba se administró conjuntamente con simvastatina.

Absorción

Ezetimiba/Simvastatina

Ezetimiba/Simvastatina es bioequivalente a la administración conjunta de ezetimiba y simvastatina.

Ezetimiba

Después de la administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y es conjugado intensamente a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) medias se produjeron en el plazo de 1 a 2 horas en el caso de ezetimiba-glucurónido y de 4

a 12 horas en el de ezetimiba. La biodisponibilidad absoluta de ezetimiba no puede determinarse, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en el medio acuoso adecuado para inyección.

La administración concomitante de alimentos (alimentos con alto contenido graso y sin grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimiba cuando se administró en forma de comprimidos de 10 mg.

Simvastatina

Se observó que la disponibilidad del β -hidroxiácido activo en la circulación sistémica después de una dosis oral de simvastatina era inferior al 5 % de la dosis, lo cual es indicativo de una amplia extracción hepática de primer paso. Los principales metabolitos de simvastatina presentes en el plasma humano son el β -hidroxiácido y otros cuatro metabolitos activos.

Respecto al estado de ayunas, los perfiles plasmáticos de los inhibidores activos y totales no se vieron afectados cuando simvastatina se administró inmediatamente antes de una comida de prueba.

Distribución

Ezetimiba

Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido se unen en un 99,7 % y entre un 88 y un 92 % a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Simvastatina

Tanto simvastatina como el β -hidroxiácido se unen a proteínas plasmáticas humanas (95 %).

La farmacocinética de dosis únicas y múltiples de simvastatina mostró que no se produce acumulación del fármaco después de dosis múltiples. En todos los estudios farmacocinéticos anteriores, la concentración plasmática máxima de los inhibidores se produjo entre 1,3 y 2,4 horas después de la dosis.

Biotransformación

Ezetimiba

Ezetimiba es metabolizado principalmente en el intestino delgado y el hígado mediante conjugación glucurónida (una reacción de fase II) con posterior excreción biliar. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco detectados en el plasma, y constituyen aproximadamente del 10 al 20 % y del 80 al 90 % del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma con signos de una importante circulación enterohepática. La semivida de ezetimiba y ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Simvastatina

Simvastatina es una lactona inactiva que es hidrolizada rápidamente *in vivo* al correspondiente β -hidroxiácido, un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis tiene lugar principalmente en el hígado; la velocidad de la hidrólisis en el plasma humano es muy lenta.

En el ser humano, simvastatina se absorbe bien y está sometido a una amplia extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado es dependiente del flujo sanguíneo hepático. El hígado es su lugar principal de acción, con posterior excreción de equivalentes del fármaco en la bilis. En consecuencia, la disponibilidad del fármaco activo en la circulación sistémica es baja.

Después de una inyección intravenosa del metabolito β -hidroxiácido, su semivida fue, en promedio, de 1,9 horas.

Eliminación

Ezetimiba

Tras la administración oral de ¹⁴C-ezetimiba (20 mg) en seres humanos, ezetimiba total supuso aproximadamente un 93 % de la radiactividad total en el plasma. Aproximadamente un 78 % y un 11 % de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y la orina, respectivamente, durante un periodo de recogida de 10 días. Después de 48 horas, no hubo niveles detectables de radiactividad en el plasma.

Simvastatina

Simvastatina ácida es transportado activamente al interior de los hepatocitos por el transportador OATP1B1.

Simvastatina es un sustrato del transportador de eflujo BCRP.

Tras una dosis oral de simvastatina radioactiva en el ser humano, un 13 % de la radiactividad se excretó en la orina y un 60 % en las heces, en un plazo de 96 horas. La cantidad recuperada en las heces representa los equivalentes de fármaco absorbidos excretados en la bilis, así como el fármaco no absorbido. Tras una inyección intravenosa del metabolito β-hidroxiácido, un promedio de solo un 0,3 % de la dosis IV se excretó en la orina en forma de inhibidores.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica

La absorción y el metabolismo de ezetimiba son similares entre niños y adolescentes (10 a 18 años) y adultos. Basándose en ezetimiba total, no hay diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica menor de 10 años. La experiencia clínica en población pediátrica y adolescente incluye a pacientes con HoFH, HeFH o sitosterolemia (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total fueron unas 2 veces mayores en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) que en los jóvenes (18 a 45 años). La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre pacientes de edad avanzada y jóvenes tratados con ezetimiba (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el AUC medio de ezetimiba total aumentó en aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5 o 6), en comparación con los sujetos sanos. En un estudio de dosis múltiples durante 14 días (10 mg al día) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh de 7 a 9), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14, en comparación con los sujetos sanos. No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a los efectos desconocidos de un aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child-Pugh > 9), no se recomienda el uso de ezetimiba en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia renal

Ezetimiba

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con nefropatía grave (n = 8; CrCl medio ≤ 30 ml/min), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces, en comparación con sujetos sanos (n = 9) (ver sección 4.2).

Otro paciente de este estudio (postrasplante renal con medicación múltiple que incluía ciclosporina) tuvo una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total.

Simvastatina

En un estudio en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de inhibidores totales después de una dosis única de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa relacionado fueron aproximadamente dos veces mayores que las observadas en voluntarios sanos.

Sexo

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente mayores (aproximadamente 20 %) en mujeres que en varones. La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre hombres y mujeres tratados con ezetimiba.

Polimorfismo del gen SLC1B1

Los portadores del alelo c.521T>C del gen SLC1B1 tienen menor actividad de OATP1B1. La exposición media (AUC) al principal metabolito activo, simvastatina ácida, es del 120 % en los portadores heterocigotos (CT) del alelo C y del 221 % en los portadores homocigotos (CC), en relación con los pacientes que tienen el genotipo más frecuente (TT). El alelo C tiene una frecuencia del 18 % en la población europea. En los pacientes con el polimorfismo del SLC1B1 existe riesgo de una mayor exposición a simvastatina ácida, que puede conducir a un mayor riesgo de rabdomiólisis (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Ezetimiba/Simvastatina

En estudios de coadministración de ezetimiba y simvastatina, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los que se suelen asociar con las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solas. Esto se atribuye a las interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas después de la administración conjunta. En los estudios clínicos no se produjeron estas interacciones. Las miopatías se produjeron en ratas solamente después de la exposición a dosis que eran varias veces superiores a la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel del AUC de simvastatina y 1.800 veces el nivel del AUC del metabolito activo). No hubo indicios de que la coadministración de ezetimiba afectase al potencial miotóxico de simvastatina.

En perros a los que se les administró conjuntamente ezetimiba y estatinas, se observaron algunos efectos hepáticos a exposiciones bajas (< 1 vez el AUC humano). Se observaron aumentos notables en las enzimas hepáticas (ALT, AST) en ausencia de necrosis del tejido. En perros a los que se les administró conjuntamente ezetimiba y estatinas, se observaron signos histopatológicos del hígado (hiperplasia de las vías biliares, acumulación de pigmentos, infiltración de células mononucleares y hepatocitos pequeños). Estas alteraciones no progresaron con una administración más prolongada, de hasta 14 meses. Después de la interrupción de la dosis, se observó una recuperación general de los signos hepáticos. Estos signos fueron coherentes con los descritos con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o atribuidos a los muy bajos niveles de colesterol alcanzados en los perros afectados.

La coadministración de ezetimiba y simvastatina no fue teratógena en ratas. En conejas gestantes se observó un número reducido de deformidades esqueléticas (fusión de vértebras caudales, reducción del número de vértebras caudales).

En una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro*, ezetimiba, administrada sola o conjuntamente con simvastatina, no mostró potencial genotóxico.

Ezetimiba

En los estudios de toxicidad de ezetimiba en animales tras el tratamiento prolongado con dosis múltiples, no se identificaron órganos diana para los efectos tóxicos. En perros tratados durante cuatro semanas con ezetimiba ($\geq 0,03$ mg/kg/día), la concentración de colesterol en la bilis cística se multiplicó por un factor de 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año en perros que recibieron dosis de hasta 300 mg/kg/día no se observó aumento de la incidencia de colelitiasis ni otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la

importancia de estos datos en seres humanos. No puede descartarse un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de ezetimiba.

Las pruebas de carcinogenicidad a largo plazo con ezetimiba fueron negativas.

Ezetimiba no tuvo efectos sobre la fertilidad de ratas macho ni hembra, no fue teratógena en ratas y conejos, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba cruzó la barrera placentaria en ratas y conejas gestantes a las que se administraron dosis múltiples de 1.000 mg/kg/día.

Simvastatina

Sobre la base de los estudios convencionales en animales sobre farmacodinámica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad, y teniendo en cuenta el mecanismo farmacológico, no se espera que haya otros riesgos para el paciente. A las dosis máximas toleradas tanto en ratas como en conejos, simvastatina no produjo malformaciones fetales ni tuvo efectos sobre la fertilidad, la función reproductora y el desarrollo neonatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Ácido cítrico monohidrato (E330)
Butilhidroxianisol (E320)
Ácido ascórbico (E300)
Laurilsulfato de sodio (E487)
Croscarmelosa sódica (E466)
Hipromelosa (E464)
Celulosa microcristalina (E460i)
Estearato de magnesio (E572)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años
Solamente frascos: una vez abierto, usar antes de 100 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

- Blísteres en envases de PVC/Aclar-lámina de aluminio que contienen: 14, 28, 30, 98 y 100 comprimidos
- Blísteres calendario de PVC/Aclar-lámina de aluminio que contienen: 28 comprimidos
- Blísteres unidos perforados de PVC/Aclar-lámina de aluminio que contienen:

14 x 1, 28 x 1, 30 x 1 y 90 x 1 comprimidos

- Frasco de HDPE con tapón de rosca de polipropileno (PP) y precinto de aluminio sellado por inducción junto con algodón hidrófilo:
30, 100, 250 y 500 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

80398

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

Fecha de la primera autorización: 20/Noviembre/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)