

RESUMEN DE INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA
EZETIMIBA + SIMVASTATINA 10mg + 40mg
TABLETAS

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS¹:

Tratamiento alternativo de Hipercolesterolemia primaria, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia familiar homocigótica, en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponible en este producto.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO²:

Dosificación y administración

El paciente debe estar en una dieta hipolipemiante estándar antes de recibir Ezetimiba + Simvastatina y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Ezetimiba + Simvastatina. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta recomendada de la terapia, y la respuesta del paciente. Ezetimiba + Simvastatina se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. La dosis de simvastatina 80 mg al día aplica únicamente para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. Después de la iniciación o titulación de Ezetimiba + Simvastatina, los niveles lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario. La dosis de 10/80 mg de Ezetimiba + Simvastatina se recomienda solamente en pacientes en alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus metas de tratamiento en dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios sobrepasen los riesgos potenciales.

Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche.

Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥ 60 mL/min/1,73 m²), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m², la dosis de Ezetimiba + Simvastatina es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca.

Coadministración con fenofibrato

La dosis de Ezetimiba + Simvastatina cuando utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica

La dosificación recomendada de Ezetimiba + Simvastatina en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40mg/día en la noche. La dosis de simvastatina 80 mg aplica únicamente para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En esos pacientes Ezetimiba + Simvastatina se debe usar concomitantemente con otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

En pacientes que toman lomitapida de forma concomitante con Ezetimiba + Simvastatina, la dosis de Ezetimiba + Simvastatina no debe exceder 10/40 mg/día.

Uso en Adultos Mayores

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad)

La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con Ezetimiba + Simvastatina en niños menores de 10 años de edad.

Uso en pacientes con deterioro hepático

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con Ezetimiba + Simvastatina en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Coadministración con otros medicamentos

Ezetimiba + Simvastatina se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con Ezetimiba + Simvastatina, la dosis de Ezetimiba + Simvastatina no debe exceder 10/20 mg/día.

En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con Ezetimiba + Simvastatina, la dosis de Ezetimiba + Simvastatina no debe exceder 10/40 mg/día.

CONTRAINDICACIONES¹:

Hipersensibilidad a cualquier componente de esta preparación. Embarazo y lactancia. Enfermedad hepática activa o elevación inexplicable de las transaminasas séricas. No utilizar el producto simultáneamente con inhibidores potentes del CYP3A4 como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH como boceprevir, telaprevir, nefazodona, medicamentos que contengan cobicistat. No debe administrarse con gemfibrozilo, ciclosporina o danazol. No iniciar en nuevos pacientes con simvastatina 80 mg, incluyendo aquellos que toman dosis más bajas de éste medicamento. Niños menores de 10 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES²:

Cuando se administre Ezetimiba + Simvastatina con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg., en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Miopatía/rabdomiólisis

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X el límite superior normal (ULN). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobulinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 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 de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica únicamente para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que toman una dosis de Ezetimiba + Simvastatina de 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de Ezetimiba + Simvastatina está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con Ezetimiba + Simvastatina debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK > 10 veces el límite superior normal indica miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con Ezetimiba + Simvastatina

o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/ 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de Ezetimiba + Simvastatina (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir Ezetimiba + Simvastatina 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para Ezetimiba + Simvastatina y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥ 5 y < 10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiólisis fue de 0,1% para Ezetimiba + Simvastatina y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiólisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥ 10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, $\geq 5 \times$ ULN y $< 10 \times$ ULN sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥ 10.000 U/L sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Ezetimiba + Simvastatina 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0.2% para Ezetimiba + Simvastatina y del 0.1% para el placebo.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era China, se debe tener precaución cuando se prescribe Ezetimiba + Simvastatina a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

REACCIONES ADVERSAS¹:

Frecuentes: elevación de ALT y/o AST; aumento de la CK sanguínea

Poco frecuentes: Aumento de la bilirrubina sanguínea; aumento del ácido úrico sanguíneo; aumento de la gamma-glutamilttransferasa; aumento del cociente internacional normalizado; presencia de proteínas en orina; disminución de peso

Trastornos del sistema nervioso: Poco frecuentes: mareos; cefalea

Trastornos gastrointestinales: Poco frecuentes: dolor abdominal; molestias abdominales; dolor abdominal superior; dispepsia; flatulencia; náuseas; vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: prurito; erupción.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: artralgia; espasmos musculares; debilidad muscular; molestias musculoesqueléticas; dolor del cuello; dolor en las extremidades.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Poco frecuente: astenia; cansancio; malestar; edema periférico.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: trastornos del sueño

Reacciones adversas observadas en combinación con mayor incidencia que con estatinas solas.

Frecuentes: elevación de ALT y/o AST

Poco frecuentes: Elevación de la bilirrubina sanguínea; elevación de la CK sanguínea; elevación de la gamma-glutamyl transferasa.

Trastornos del sistema nervioso: Poco frecuentes: cefalea; parestesias.

Trastornos gastrointestinales: Poco frecuentes: distensión abdominal; diarrea; Poco frecuentes: sequedad de boca; dispepsia; flatulencia; enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito; erupción; urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: mialgia. Poco frecuentes: artralgia; lumbalgia; espasmos musculares; debilidad muscular; dolor musculoesquelético; dolor en la extremidad.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Poco frecuentes: astenia; dolor en el pecho; cansancio; edema periférico.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes, insomnio.

Población pediátrica: hipercolesterolemia familiar heterocigota: elevaciones de ALT y/o AST. No se comunicaron casos de miopatía.

Experiencia postcomercialización:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia; anemia

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica; pérdida de memoria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea, enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento; pancreatitis; gastritis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia; eritema multiforme, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia, angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: calambres musculares; miopatía (incluyendo miositis); rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda; tendinopatía, algunas veces complicada con rotura; miopatía necrosante inmuno mediada (MNIM).

La aparición de miopatía fue más común 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)

Se han notificado casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM), una miopatía autoinmune, durante o después del tratamiento con algunas estatinas, caracteriza por: debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina; biopsia muscular que muestra miopatía necrosante sin inflamación significativa; mejoría con medicamentos inmunosupresores.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito.

Trastornos vasculares: sofocos; hipertensión.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis/ictericia; insuficiencia hepática mortal y no mortal; colecistitis; colecistitis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil.

Trastornos psiquiátricos: depresión, insomnio.

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, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

Valores de laboratorio: aumento de la fosfatasa alcalina; anomalías en las pruebas de función hepática. Se han comunicado aumentos en la HbA1c y en los niveles de glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluyendo simvastatina.

Tras la comercialización, con rara frecuencia ha habido informes de daño 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 informes 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 comunicado los siguientes acontecimientos adversos adicionales: Alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas, disfunción sexual.

Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial.

INTERACCIONES²:

Interacciones Farmacológicas

- Debido a que Ezetimiba + Simvastatina contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de Ezetimiba + Simvastatina con:

Medicamentos Contraindicados

- Inhibidores potentes de la CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el CYP3A4 a dosis terapéuticas (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, la terapia con Ezetimiba + Simvastatina debe ser suspendida durante el curso del tratamiento.

- Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol: El uso concomitante de estos medicamentos con Ezetimiba + Simvastatina está contraindicado.

Otros medicamentos:

- Ácido fusídico: Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiólisis (Ver INTERACCIONES Farmacológicas, Interacciones con otros medicamentos); No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, Ezetimiba + Simvastatina debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de Ezetimiba + Simvastatina y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica.

- Amiodarona: En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de Ezetimiba + Simvastatina no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.

- Bloqueadores de los canales de calcio

Verapamilo o Diltiazem: Los pacientes en tratamiento con Diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina en dosis de 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de EZETIMIBA + SIMVASTATINA no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.

Amlodipino: En un estudio clínico, los pacientes que están en tratamiento con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. La dosis de EZETIMIBA + SIMVASTATINA no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.

- Lomitapide: La dosis de Ezetimiba + Simvastatina no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben de forma concomitante medicamentos con Lomitapida.

- Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del CYP3A4 moderado concomitantemente con Ezetimiba + Simvastatina, particularmente las dosis más altas de Ezetimiba + Simvastatina, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante Ezetimiba + Simvastatina con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Ezetimiba + Simvastatina.

- Inhibidores de la proteína resistente de Cáncer de Mama (BCRP): La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Ezetimiba + Simvastatina. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina no se ha estudiado; sin embargo, la dosis de Ezetimiba + Simvastatina no debe exceder de 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan elbasvir o grazoprevir.

- Fenofibrato: En un estudio en el cual fue coadministrado Ezetimiba + Simvastatina 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de Ezetimiba + Simvastatina y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución

cuando se prescribe Ezetimiba + Simvastatina y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe Ezetimiba + Simvastatina y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos.

- Otros Fibratos: La seguridad y efectividad de Ezetimiba + Simvastatina administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de Ezetimiba + Simvastatina y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado.

- Niacina ($\geq 1\text{g/día}$): Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de LDL-C con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/loropirant 2g/40 mg. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de Ezetimiba + Simvastatina con dosis modificantes de lípidos de niacina ($\geq 1\text{g/día}$) no se recomienda en pacientes Asiáticos.

- Anticoagulantes: Si Ezetimiba + Simvastatina se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Radio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada.

Enzimas hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir Ezetimiba + Simvastatina 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ($\geq 3 \times \text{ULN}$) fue de 2,5% para Ezetimiba + Simvastatina y 2,3% para simvastatina.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Ezetimiba + Simvastatina 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales) fue de 0.7% para Ezetimiba + Simvastatina y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con Ezetimiba + Simvastatina, y después cuando esté clínicamente indicado. En los pacientes en los que se mantenga la dosificación de 10/80 mg diarios se deben realizar pruebas del funcionamiento

hepático periódicamente (por ejemplo, cada seis meses) durante un año. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en

ellos, las mediciones se deben repetir tempranamente y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que ALT puede ser producida por el músculo, sin embargo el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes postmercado de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con EZETIMIBA + SIMVASTATINA, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie Ezetimiba + Simvastatina.

Ezetimiba + Simvastatina se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de Ezetimiba + Simvastatina.

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con Ezetimiba + Simvastatina a esos pacientes.

Interacciones con otros medicamentos

Ezetimiba + Simvastatina

No se observó ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica cuando se coadministraron ezetimiba y simvastatina.

Ezetimiba + Simvastatina es bioequivalente a la coadministración de ezetimiba y simvastatina.

Medicamentos Contraindicados

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:

- Inhibidores Potentes del CYP3A4

Los estudios preclínicos han mostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450. No se ha observado ninguna interacción farmacocinética de importancia clínica entre ezetimiba y medicamentos que son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la N-acetiltransferasa. Simvastatina es metabolizada por la CYP3A4, pero no inhibe su actividad; por lo tanto, no es de esperarse que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. Los siguientes inhibidores potentes de la CYP3A4 aumentan el riesgo de miopatía al disminuir la eliminación del componente simvastatina de Ezetimiba + Simvastatina: El uso concomitante de medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibidor potente en el CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona) está contraindicado.

- Gemfibrozilo, ciclosporina o Danazol.

Gemfibrozilo: En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozilo incrementó las concentraciones totales de ezetimiba en aproximadamente 1.7 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles.

Ciclosporina: En un estudio de ocho pacientes post-transplante renal con una depuración de creatinina de >50mL/min en una dosis estable de ciclosporina, una dosis sencilla de ezetimiba de 10 mg resultó en un incremento de 3.4 veces (rango 2.3 a 7.9 veces) en la media del ABC para la ezetimiba total comparado con una población control saludable de otro estudio (n=17). En un estudio diferente un paciente de transplante renal con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de 13.2 mL/min/1.73m²) que había recibido muchos medicamentos, incluyendo ciclosporina, demostró una exposición mayor a 12 veces a la ezetimiba total comparada con los controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba por 8 días con una dosis sencilla de 100 mg de ciclosporina en el día 7 resultó en una media de 15% de incremento en el ABC de ciclosporina (rango de disminución de 10% a un incremento del 51%) comparado con un dosis sencilla de 100 mg de ciclosporina sola.

- Otras interacciones con medicamentos

Fenofibrato. En un estudio clínico, en el cual fueron coadministrados Ezetimiba + Simvastatina 10/20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía y ningún paciente experimentó eventos relacionados con la vesícula biliar.

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato incrementó las concentraciones totales de ezetimiba aproximadamente 1.5 veces. Este incremento no se considera clínicamente significativo. La seguridad y efectividad de ezetimiba coadministrada con fenofibrato ha sido evaluada en un estudio clínico.

Otros fibratos: La seguridad y efectividad de Ezetimiba + Simvastatina administrado con fibratos, excepto fenofibrato, no ha sido estudiada. Los fibratos pueden incrementar la excreción biliar de colesterol, llevando a la colestiasis.

La administración de ezetimiba con otros fibratos no ha sido estudiada. En un estudio preclínico en perros, la ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar. Aunque la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos es desconocida, la coadministración de Ezetimiba + Simvastatina con fibratos, que no sean fenofibrato, no es recomendada hasta que el uso en pacientes sea estudiado.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de ácido fusídico.

Amiodarona: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta cuando se coadministran amiodarona con Ezetimiba + Simvastatina.

Colestiramina: La administración concomitante de colestiramina disminuyó 55% aproximadamente el promedio del área bajo la curva (ABC) de concentración de Ezetimiba total (Ezetimiba + glucurónido de Ezetimiba). Esa interacción puede hacer que sea menor la disminución adicional del C-LDL debida a la coadministración de Ezetimiba + Simvastatina y colestiramina.

Bloqueadores de los canales de calcio: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis se incrementa por la administración concomitante de verapamilo, diltiazem, o amlodipino.

Lomitapida: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de Lomitapida.

Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio moderado en el CYP3A4 concomitantemente con EZETIMIBA + SIMVASTATINA, particularmente en las dosis más altas, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía.

Inhibidores del Transportador de Proteína OATP1B1: Simvastatina ácida es un sustrato del transportador de proteína OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores del transportador de proteína OATP1B1 puede llevar a elevación de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un riesgo aumentado de miopatía.

Inhibidores de la proteína resistente al Cáncer de mama (BCRP): La simvastatina es un sustrato de la proteína transportadora BCRP. La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. Cuando se coadministra simvastatina con un inhibidor de BCRP, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Ezetimiba + Simvastatina.

Niacina: En un estudio realizado en 15 sujetos sanos, la administración concomitante de Ezetimiba + Simvastatina (10/20 mg/día por 7 días) provocó un aumento leve en el promedio de las ABCs de niacina (22%) y ácido nicotínico (19%) administrado como NIASPAN tabletas de liberación sostenida (1000 mg por 2 días y 2000 mg por 5 días después de un desayuno bajo en grasa). En el mismo estudio, la administración concomitante de NIASPAN aumentó ligeramente el promedio de las ABCs de ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) y simvastatina ácida (35%). Han sido observados casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina en administración concomitante con dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina.

Colchicina: Ha habido reportes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y Ezetimiba + Simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda hacer un monitoreo cercano de los pacientes que toman esta combinación.

Otras interacciones

El jugo de toronja contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo típico de jugo de toronja (250 ml al día) es mínimo (aumento de 13% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, medida por el ABC) y no tiene ninguna importancia clínica. Sin embargo, dado que grandes cantidades de jugo de toronja aumentan significativamente la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma, el jugo de toronja se debe evitar durante el tratamiento con Ezetimiba + Simvastatina.

Anticoagulantes

En dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20-40 mg diarios de simvastatina potenciaron ligeramente el efecto de anticoagulantes cumarínicos. El tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (INR), aumentó sus valores iniciales de 1.7 a 1.8 en los voluntarios sanos y de 2.6 a 3.4 en los pacientes con hipercolesterolemia. En los pacientes que están tomando anticoagulantes cumarínicos se debe

determinar el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con Ezetimiba + Simvastatina y con suficiente frecuencia durante el principio del tratamiento para asegurarse de que no ocurra ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya comprobado que el tiempo de protrombina es estable, se puede seguir vigilando a los intervalos usualmente recomendados en los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosificación o se suspende la administración de Ezetimiba + Simvastatina se debe repetir ese mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios del tiempo de protrombina en pacientes que no están tomando anticoagulantes.

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protombina en un estudio de 12 hombres adultos sanos. Ha habido reportes post- comercialización de un Rango Internacional Normalizado elevado en pacientes a quienes se les adicionó ezetimiba con warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tomando otros medicamentos.

El efecto de Ezetimiba + Simvastatina sobre el tiempo de protrombina no ha sido estudiado.

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo ningún efecto sobre su biodisponibilidad. Esa disminución de la tasa de absorción de ezetimiba no se considera clínicamente importante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Comisión Revisora, SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS, Acta No. 05 de 2016 SEMPB Segunda parte, Numeral 3.16.1.
2. Comisión Revisora, SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS, Acta No. 14 de 2017, Numeral 3.1.9.7.


27.11.2019.