



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

EZETIMIBA - SIMVASTATINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de varios agentes modificadores de lípidos.

Código ATC: C10BA02.

3.1. Farmacodinamia

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:

El colesterol plasmático se deriva de la absorción intestinal y la síntesis endógena. Ezetimiba y Simvastatina, son dos compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. Esta combinación 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 inhibición doble de la absorción y la síntesis del colesterol.

Ezetimiba es activo por vía oral, inhibe la absorción intestinal del colesterol y tiene un mecanismo de acción que difiere al de otras clases de reductores del colesterol (p. ej., estatinas, secuestrantes de ácidos biliares (resinas), derivados del ácido fíbrico y estanoles vegetales). El objetivo molecular de ezetimiba es el transportador de esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroides.

Ezetimiba se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, dando lugar a una disminución del transporte de colesterol intestinal al hígado; las estatinas reducen la síntesis del colesterol en el hígado y al unirse estos mecanismos diferentes se produce una reducción complementaria del colesterol.

Después de la ingestión oral, simvastatina, que es una lactona inactiva, se hidroliza en el hígado a la correspondiente forma activa β -hidroxiácido que tiene una potente actividad para inhibir la HMG-CoA reductasa (3 hidroxil - 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 de 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 de C-LDL y C-HDL se reducen.

3.2. Farmacocinética

Ezetimiba

Absorción

Después de la administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y es conjugado intensamente a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas medias máximas (C_{máx}) 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.

Distribución.

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

Biotransformación

Ezetimiba se metaboliza 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, los cuales 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 evidencia de un importante reciclado enterohepático. La vida media de ezetimiba y ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación

Tras la administración oral de ezetimiba marcado con C14 (20 mg) a 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 recuperaron 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

Absorción

Se encontró 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, coherente





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

con 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.

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

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

Biotransformación

Simvastatina es una lactona inactiva que se hidroliza 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 hombre, simvastatina se absorbe bien y sufre una amplia extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado es dependiente del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el lugar principal de acción de la forma activa, con posterior extracción de equivalentes del fármaco en la bilis. En consecuencia, la disponibilidad del fármaco activo a la circulación sistémica es baja. Después de una inyección intravenosa del metabolito β -hidroxiácido, su semivida es de 1,9 horas.

Eliminación

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

3.3. Información preclínica sobre seguridad

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 importantes aumentos en las enzimas hepáticas (ALT, AST) en ausencia de necrosis del tejido. También se observaron hallazgos histopatológicos del hígado como hiperplasia del conducto biliar, acumulación de pigmentos, infiltración de células mononucleares y hepatocitos pequeños. Estos cambios no progresaron con una duración prolongada de dosis de hasta 14 meses. Después de la interrupción de la dosis, se observó una recuperación general de los hallazgos del hígado. Estos hallazgos fueron coherentes con los descritos con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o atribuidos a los niveles muy bajos de colesterol alcanzados en los perros afectados.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En hembras de conejo gestantes se observó un número reducido de deformidades esqueléticas (vértebras caudales fundidas, número reducido de vértebras caudales). En una serie de valoraciones in vivo e in vitro, ezetimiba, administrada sola o conjuntamente con simvastatina, no mostró potencial genotóxico. Ezetimiba atraviesa la barrera placentaria en ratas y conejas gestantes a las que se administraron dosis repetidas de 1000 mg/kg/día. Simvastatina no produjo malformaciones fetales y no tuvo efectos sobre la fertilidad, la función reproductora y el desarrollo neonatal.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria.
Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

10 mg de ezetimiba - 10 mg de simvastatina al día.

5.2. Dosis máxima

Hasta 10 mg de ezetimiba - 80 mg de simvastatina al día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

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 es de 10/20 mg una vez al día por la noche.

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. No es preciso realizar ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a los efectos desconocidos de un aumento de 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.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total fueron unas 2 veces más altas en los ancianos (> 65 años) que en los jóvenes (18 a 45 años). La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre pacientes ancianos y jóvenes tratados con ezetimiba.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Género:

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 varones y mujeres tratadas con ezetimiba.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

El intervalo de dosis de ezetimiba-simvastatina, oscila de 10-10 mg/día a 10-80 mg/día tomados por la noche. La dosis de 10-80 mg sólo se recomienda a pacientes con hipercolesterolemia grave y con elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares, que no han conseguido los objetivos de tratamiento con dosis menores y cuando los beneficios clínicos esperados superan a los riesgos potenciales. Al iniciar el tratamiento o si se requiere un ajuste de dosis, deberá tenerse en cuenta los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) del paciente, el riesgo de cardiopatía coronaria y la respuesta al tratamiento reductor de colesterol que esté recibiendo en ese momento.

La dosis de ezetimiba-simvastatina debe individualizarse en base a la eficacia conocida de las diversas dosis y la respuesta al tratamiento hipocolesteremiante que esté recibiendo en ese momento el paciente. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas. Ezetimiba-simvastatina se puede administrar con o sin alimentos. El comprimido no debe dividirse.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia, anemia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacción de hipersensibilidad, anafilaxia, angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Disminución del apetito.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuente: Mareo, cefalea, insomnio, parestesias

Frecuencia no conocida: Neuropatía periférica, pérdida de la memoria, confusión, depresión.

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: sofocos, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Tos, disnea, enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, náuseas, vómitos, sequedad de la boca, enfermedad por reflujo esofágico,

Frecuencia no conocida: Estreñimiento, pancreatitis, gastritis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Hepatitis, ictericia, enfermedad hepática que puede ser letal, colecistitis y coledocistitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, erupción, urticaria

Frecuencia no conocida: Alopecia, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgias

Poco frecuentes: Artralgia, espasmos musculares, debilidad muscular, molestias musculoesqueléticas, dolor de cuello, dolor en las extremidades, lumbalgia.

Frecuencia no conocida: Rabdomiolisis con o sin insuficiencia renal aguda, tendinopatía con o sin rotura.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Astenia, cansancio, malestar, edema periférico, dolor en el pecho.

Frecuencia no conocida: Dolor, disfunción eréctil.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Elevación de ALT y/o AST; aumento de la CK.

Poco frecuentes: aumento de la bilirrubina; aumento del ácido úrico; aumento de la gamma-glutamyltransferasa; proteinuria, disminución de peso

Frecuencia no conocida: Aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la HbA1c, aumento de la glucosa sérica en ayuna.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Interacciones farmacodinámicas

El riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante de simvastatina con fibratos. También se produce una interacción farmacocinética de simvastatina con gemfibrozilo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina. Se han asociado casos raros de miopatía/rhabdomiólisis a simvastatina coadministrada con dosis de niacina modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día).

Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, provocando colelitiasis.

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

Ezetimiba:

Antiácidos: la administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta disminución en 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 adicional de los niveles de C-LDL que se consigue al añadir ezetimiba – simvastatina al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción.

Ciclosporina: en la coadministración de ezetimiba- simvastatina en pacientes con trasplante renal con aclaramiento de creatinina de > 50 ml/min, se produce aumento entre 3 y 4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC medio de ezetimiba total en comparación con una población control sana.

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 consideraron clínicamente significativos, está contraindicada la coadministración de ezetimiba – simvastatina con gemfibrozilo y no se recomienda el uso con otros fibratos

Simvastatina:

Simvastatina es un sustrato del citocromo P-450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis al aumentar la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con simvastatina. Tales inhibidores incluyen a itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir y nefazodona. La administración concomitante de itraconazol aumentó más de 10 veces la exposición al





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

ácido de simvastatina (el metabolito activo beta-hidroxiácido). Telitromicina aumentó 11 veces la exposición al ácido de simvastatina.

Debe evitarse la combinación de ezetimiba – simvastatina con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona, así como con gemfibrozilo, ciclosporina y danazol. Si el tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, la administración de ezetimiba – simvastatina debe suspenderse mientras dure el tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa). Cuando se combina ezetimiba – simvastatina con otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4, como fluconazol, verapamilo o diltiazem, se debe vigilar estrictamente al paciente.

Fluconazol: se han notificado raros casos de rabdomiólisis asociada a la administración concomitante de simvastatina y fluconazol.

Ciclosporina: el riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina con ezetimiba – simvastatina; por tanto, está contraindicado el uso con ciclosporina. Aunque no se conoce completamente el mecanismo, se ha demostrado que la 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.

Danazol: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol con ezetimiba – simvastatina; por tanto, esta combinación está contraindicada.

Gemfibrozilo: gemfibrozilo aumenta el AUC del ácido de simvastatina aproximadamente 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la vía de la glucuronidación. Está contraindicada la administración concomitante con gemfibrozilo.

Amiodarona: el riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta cuando se administran concomitantemente amiodarona con simvastatina. La dosis de ezetimiba – simvastatina no debería exceder la dosis diaria de 10-20 mg en pacientes que reciben de forma concomitante la medicación con amiodarona.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. La coadministración de esta combinación puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos. Se desconoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámica, farmacocinética o ambas). Ha habido informes de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que estaban recibiendo esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico es necesario, debe suspenderse el tratamiento con ezetimiba – simvastatina mientras dure el tratamiento con ácido fusídico.

Agentes bloqueantes de los canales de calcio



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Verapamilo: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de verapamilo y simvastatina 40 mg o 80 mg. La dosis de ezetimiba – simvastatina no debe superar los 10-20 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 con simvastatina 80 mg. La dosis de ezetimiba – simvastatina no debe superar los 10-20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con diltiazem.

Amlodipino: Pacientes en tratamiento con amlodipino y simvastatina tienen un mayor riesgo de miopatía. La dosis de ezetimiba – simvastatina no debe superar los 10-20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.

Inhibidores moderados de la CYP3A4

Los pacientes que toman ezetimiba – simvastatina, especialmente en dosis elevadas, concomitantemente con otros medicamentos clasificados por tener un efecto inhibitorio moderado sobre la CYP3A4, pueden tener un riesgo elevado de miopatía.

Zumo de pomelo: el zumo de pomelo inhibe el citocromo P-450 3A4, debe evitarse el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con ezetimiba – simvastatina.

Colchicina: en pacientes con insuficiencia renal, ha habido informes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina. Si toman esta combinación, se recomienda una estrecha vigilancia clínica de estos pacientes.

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.

Efectos de ezetimiba – simvastatina sobre la farmacocinética de otros medicamentos.

Ezetimiba

En estudios preclínicos, se ha demostrado 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 se conoce son metabolizados por los citocromos P-450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la N-acetiltransferasa.

Anticoagulantes: Ha habido informes después de la comercialización de aumentos del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o fluidiona. Si ezetimiba – simvastatina se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluidiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente.

Simvastatina

Simvastatina no tiene un efecto inhibitorio sobre el citocromo P-450 3A4. Por tanto, no se espera que afecte a las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas vía citocromo P-450 3A4.

Anticoagulantes orales: simvastatina a dosis de 20-40 mg/día potencia modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, comunicado como el cociente internacional normalizado (INR), puede aumentar desde





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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. Se han comunicado 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 asegurar que no se producen alteraciones significativas del tiempo de protrombina. Una vez documentado que el tiempo de protrombina se mantiene estable, éste se debe monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de ezetimiba – simvastatina se cambiase o se suspendiera, se debe seguir el mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, provoca ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con cifras de creatinina (CK) por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN). La miopatía a veces se manifiesta como rhabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria 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.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes que toman ezetimiba – simvastatina 10-80 mg. Por tanto, la dosis de ezetimiba – simvastatina 10-80 mg sólo 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 más bajas y cuando los beneficios clínicos esperados superan a los riesgos potenciales. En pacientes que toman ezetimiba – simvastatina 10-80 mg para los que se requiere un medicamento con el que interacciona, debe utilizarse dosis menores o un tratamiento alternativo basado en estatinas con menor potencial de interacciones farmacológicas. El tratamiento con ezetimiba – simvastatina deberá interrumpirse temporalmente unos días antes de someter al paciente a cirugía mayor programada y cuando se produzca cualquier proceso médico o quirúrgico importante.

En pacientes con riesgo de insuficiencia renal, mayores de 65 años, pacientes de sexo femenino, hipertiroidismo no controlado, disfunción hepática secundaria a rhabdomiólisis, hipotensión arterial, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos endocrinos, electrolíticos e infecciones agudas y graves. Alcoholismo-
Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Este producto puede ocasionar aumento de las transaminasas y de la creatininfosfoquinasa (CPK), por lo que es obligatoria su evaluación trimestral si usa la dosis de 80 mg/día de Simvastatina.

La CPK puede aumentar significativamente si se asocia al tratamiento con inmunosupresores.

En pacientes que presentan miopatías, debe evaluarse la posibilidad de rabdomiólisis y reconsiderarse la suspensión del tratamiento.

8.2. Embarazo

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

Ezetimiba- simvastatina, está contraindicado durante el embarazo. No se dispone de datos clínicos sobre el uso del producto durante el embarazo. Los estudios en animales a los que se les ha administrado el tratamiento combinado han demostrado toxicidad en la reproducción. No se ha establecido la seguridad de simvastatina en mujeres embarazadas. Se ha informado raramente de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis prospectivo de aproximadamente 200 embarazos expuestos 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 más en las anomalías congénitas en 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 que estén 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.

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

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia

8.3. Lactancia

Se ha demostrado que ezetimiba se excreta en la leche materna. No se sabe si los componentes activos de ezetimiba- simvastatina se secretan en la leche materna. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a ezetimiba, simvastatina o a alguno de los excipientes.
Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal aguda.
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.
Pacientes pediátricos.
Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables en las transaminasas.
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 y nefazodona).
Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol..

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis de ezetimiba - simvastatina puede producir exacerbación de las reacciones adversas. Se pueden presentar los síntomas siguientes: dolor muscular, debilidad o calambres musculares, se deben determinar las concentraciones de CK, las cuales pueden estar significativamente elevados con valores superiores a 5 veces los niveles séricos normales, igualmente ocurre con las transaminasas séricas. Se han notificado algunos casos de sobredosis; la dosis máxima tomada fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

10.2. Tratamiento

En caso de producirse sobredosis, lo primero será interrumpir el tratamiento con ezetimiba – simvastatina, e instaurarse:
Si la ingesta por vía oral ha sido reciente (≤ 1 hora), se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activo (50g).
Terapia de sostén,
Mantenimiento de una adecuada permeabilidad de las vías aéreas, oxigenación y ventilación,
Tratamiento sintomático.
La monitorización y supervisión médica debe continuar hasta la recuperación del paciente.
No existe un antídoto específico.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No se administre en pacientes menores de 18 años de edad.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

NOVIEMBRE 2022



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

