



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-65312301-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-65312301-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TEMIS LOSTALÓ S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NIVELIPOL DUO / SIMVASTATINA – EZETIMIBE, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SIMVASTATINA 10 mg – 20 mg - EZETIMIBE 10 mg; aprobada por Certificado N° 53.133.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TEMIS LOSTALÓ S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NIVELIPOL DUO / SIMVASTATINA – EZETIMIBE, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SIMVASTATINA 10 mg – 20 mg - EZETIMIBE 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-70022396-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-70022420-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.133, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-65312301-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.07.18 14:20:58 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.18 14:21:04 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
NIVELIPOL DUO 10/10 y 20/10
SIMVASTATINA/EZETIMIBE
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto, contiene:

	<u>10/10</u>	<u>20/10</u>
Simvastatina	10,00 mg	20,00 mg
Ezetimibe	10,00 mg	10,00 mg
Excipientes:		
Ácido cítrico anhidro	1,70 mg	3,40 mg
Butilhidroxianisol	0,026 mg	0,05 mg
Celulosa microcristalina	7,00 mg	14,00 mg
Lactosa hidratada	91,824 mg	124,40 mg
Almidón pregelatinizado	14,00 mg	28,00 mg
Estearato de magnesio	1,95 mg	3,15 mg
Ácido ascórbico	3,50 mg	7,00 mg
Laurilsulfato de sodio	2,00 mg	2,00 mg
Dióxido de titanio	0,744 mg	1,162 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,275 mg	2,00 mg
Hypromellosa	1,275 mg	2,00 mg
Talco	0,706 mg	1,13 mg
Óxido de hierro amarillo	-.-	0,008 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipolipemiente. Código ATC: C10BA02.

INDICACIONES

Hipercolesterolemia primaria: NIVELIPOL DUO está indicado como tratamiento adyuvante de la dieta para la reducción de los niveles de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria o con hiperlipidemia mixta, cuando la respuesta a la dieta y otras medidas no farmacológicas solas han sido inadecuadas. NIVELIPOL DUO eleva el colesterol HDL y por lo tanto disminuye las proporciones LDL/HDL y colesterol total/HDL.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo): NIVELIPOL DUO está indicado para la reducción de los niveles elevados de colesterol total y colesterol LDL en pacientes con HFHo. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, LDL, aféresis).

El tratamiento farmacológico con NIVELIPOL DUO siempre debe

complementarse con una dieta restringida en grasas saturadas y con aumento de la actividad física.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El paciente debe realizar una dieta hipolipemiante adecuada y continuar con la misma durante el tratamiento con NIVELIPOL DUO. La dosis usual de comienzo es de 1 comprimido diario de NIVELIPOL DUO 10/10 (10 mg de Simvastatina y 10 mg de Ezetimibe), administrado en una dosis única por la noche. Los ajustes de dosificación, de requerirse, deben realizarse a intervalos no menores de 4 semanas. De requerirse una mayor dosis para el control del hipercolesterolemia, se puede rotar el tratamiento a 1 comprimido de NIVELIPOL DUO 20/10 por día (20 mg de Simvastatina y 10 mg de Ezetimibe) administrado en 1 dosis única por la noche. NIVELIPOL DUO puede administrarse junto con las comidas o alejado de las mismas.

Los pacientes que están tomando drogas inmunosupresoras concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa deben recibir la menor dosis recomendada de estos inhibidores. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Efectos Musculares).

Si los niveles de colesterol LDL caen por debajo de 75 mg/dl (1,94 mmol/l) o los niveles plasmáticos totales de colesterol caen por debajo de 140 mg/dl (3,6 mmol/l) debe considerarse la reducción de la dosis de NIVELIPOL DUO.

Dosificación en insuficiencia renal: No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Dosificación en ancianos: No se requieren ajustes de dosis.

Dosificación en pacientes pediátricos

Niños y adolescentes ≥10 años: No se requieren ajustes de la dosis.

Niños menores de 10 años: No se dispone de datos clínicos, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con NIVELIPOL DUO.

Dosificación en insuficiencia hepática: No se requiere un ajuste de la dosis en la insuficiencia hepática leve. En pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda el tratamiento con NIVELIPOL DUO.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros fármacos modificadores de los lípidos. Simvastatina/Ezetimibe 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

Simvastatina/Ezetimibe: El colesterol plasmático se deriva de la absorción intestinal y de la síntesis endógena. Simvastatina/Ezetimibe contiene Simvastatina y Ezetimibe, 2 compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. Simvastatina/Ezetimibe 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.

Simvastatina: 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.

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 24 de 36 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.

Ezetimibe: Ezetimibe inhibe la absorción intestinal del colesterol. Ezetimibe es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que difiere al de otras clases de reductores del colesterol (Ej., estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y estanoles vegetales). La diana molecular de Ezetimibe es el transportador de esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.

Ezetimibe se localiza en las microvellosidades 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. En un ensayo clínico de 2 semanas

de duración en 18 pacientes con hipercolesterolemia, Ezetimibe 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 Ezetimibe para inhibir la absorción del colesterol. Ezetimibe inhibió la absorción del colesterol marcado con C14 sin que se produjeran efectos sobre la absorción de los triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD

En estudios clínicos controlados, Simvastatina/Ezetimibe 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.

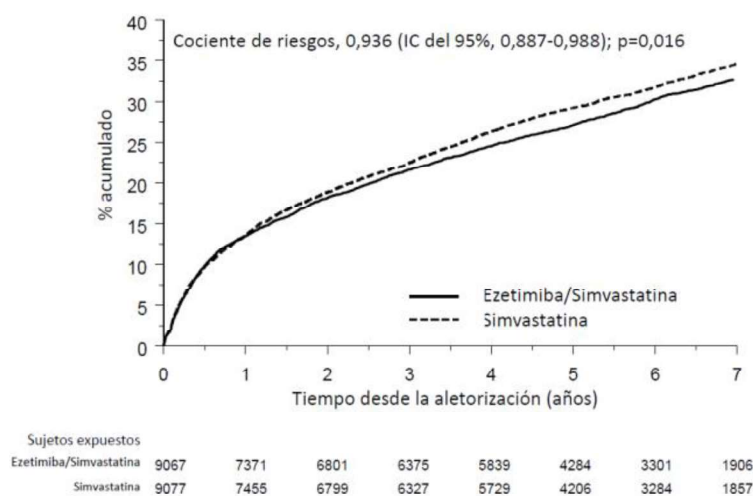
Prevención de acontecimientos cardiovasculares

Se ha demostrado que Simvastatina/Ezetimibe 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 Simvastatina/Ezetimibe 40/10 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 Simvastatina/Ezetimibe 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 Simvastatina/Ezetimibe 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 Simvastatina/Ezetimibe (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%). La tasa de mortalidad total no cambió en este grupo de pacientes de alto riesgo. 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 Simvastatina/Ezetimibe en comparación con el grupo de Simvastatina sola. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con Ezetimibe administrado conjuntamente con estatinas más potentes no se ha evaluado en estudios de resultados a largo plazo. Por lo general, el efecto del tratamiento con Simvastatina/Ezetimibe 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.



**Acontecimientos cardiovasculares importantes por grupo de tratamiento
en todos los pacientes aleatorizados en IMPROVE-IT**

Resultado	Ezetimiba/simvastatina 10/40 mg^a (n=9.067)		Simvastatina 40 mg^b (n=9.077)		Cociente de riesgo (IC del 95%)	Valor de p
	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) se aleatorizaron a recibir 10 mg de Ezetimibe 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 porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo de Ezetimibe más Simvastatina (76%) alcanzaron sus objetivos de C-LDL al final del estudio en comparación con el grupo de placebo más Simvastatina (21,5%).

Las reducciones correspondientes de C-LDL para Ezetimibe o placebos coadministrados con Simvastatina fueron también significativamente diferentes (27% ó 3%, respectivamente). Además, Ezetimibe 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 una cifra media de C-LDL de 2,4 mmol/l (93 mg/dl) y diabetes mellitus tipo 2 tratados con tiazolidindionas (rosiglitazona o pioglitazona) durante un mínimo de 3 meses y con 20 mg de Simvastatina durante un mínimo de 6 semanas, se aleatorizaron a recibir 40 mg de Simvastatina o los principios activos equivalentes a Simvastatina/Ezetimibe 20 mg/10 mg administrados conjuntamente. Simvastatina/Ezetimibe 20 mg/10 mg fue significativamente más efectivo que duplicar la dosis de Simvastatina a 40 mg para reducir 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 para los 2 grupos de tratamiento. El tipo de tratamiento con tiazolidindiona no afectó los resultados.

La eficacia de las diferentes dosis de Simvastatina/Ezetimibe (10/10 a 80/10 mg/día) se demostró en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración que incluyó todas las dosis disponibles de Simvastatina/Ezetimibe y todas las dosis relevantes de Simvastatina. Cuando los pacientes que recibieron todas las dosis de Simvastatina/Ezetimibe se compararon con los que recibieron todas las dosis de Simvastatina, se vio que Simvastatina/Ezetimibe redujo significativamente el C-total, C LDL y TG (ver Tabla 3), 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 Simvastatina/Ezetimibe sobre el C-HDL fueron similares a los efectos observados con Simvastatina. Análisis posteriores demostraron que Simvastatina/Ezetimibe aumentó significativamente el C-HDL comparado con placebo.

**Respuesta de 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 de simvastatina) ^c	349	-26	-38	+8	-15
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 para todos los parámetros lipídicos fueron por lo general consistentes. En un análisis agrupado de estos dos estudios, la respuesta lipídica a Simvastatina/Ezetimibe fue similar en pacientes con niveles de TG mayores o menores de 200 mg/dl.

En un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado (ENHANCE), 720 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota fueron aleatorizados para recibir Ezetimibe 10 mg en combinación con Simvastatina 80 mg (n= 357) o Simvastatina 80 mg (n= 363) durante 2 años. El criterio principal de valoración del ensayo fue investigar el efecto del tratamiento combinado de

Simvastatina/Ezetimibe sobre el grosor de la íntima media de la arteria carótida en comparación con Simvastatina en monoterapia. Aún no se ha demostrado el impacto de este marcador indirecto sobre la morbimortalidad cardiovascular.

El criterio principal de valoración, el cambio en la media del grosor de la íntima media de los 6 segmentos de la carótida no difirió de forma significativa ($p= 0,29$) entre los 2 grupos de tratamiento, determinado por ecografía modelo B. Con Ezetimibe 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 (grosor medio basal de la íntima media 0,68 mm y 0,69 mm respectivamente).

Ezetimibe 10 mg en combinación con Simvastatina 80 mg, disminuyó el C-LDL, el C-total, Apo-B y los triglicéridos de forma más significativa que Simvastatina 80 mg. El porcentaje de aumento del C-HDL fue similar en los 2 grupos de tratamiento. Las reacciones adversas comunicadas para Ezetimibe 10 mg en combinación con Simvastatina 80 mg fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido.

Este medicamento contiene Simvastatina. En 2 ensayos clínicos grandes 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 eventos coronarios debido a la presencia de cardiopatía coronaria, diabetes, vasculopatía periférica, antecedentes de accidente cerebrovascular u otras enfermedades cerebrovasculares. Se demostró que Simvastatina reduce el riesgo de mortalidad total reduciendo las muertes por cardiopatía coronaria (CC), el riesgo de infarto de miocardio no mortal y de accidente cerebrovascular 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 6,7 años) en los principales eventos vasculares (PECs; definidos como enfermedad coronaria fatal, infarto de miocardio no fatal, procedimiento de revascularización coronaria, ictus no fatal o fatal, o procedimiento de revascularización periférica) en 12.064 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio. No hubo diferencia significativa en la incidencia de PECs entre los 2 grupos; Simvastatina 20 mg ($n = 1553$; 25,7%) frente Simvastatina 80 mg ($n = 1477$; 24,5%), RR 0,94, IC 95%: 0,88 a 1,01. La diferencia absoluta en el C-LDL entre los 2 grupos en el transcurso del estudio fue de $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Los perfiles de seguridad fueron similares entre los 2 grupos de tratamiento, salvo que la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 1,0% para

pacientes con Simvastatina 80 mg en comparación con 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

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 post-menarquia, de 10 a 17 años (edad media de 14,2 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota, con niveles de C-LDL basal entre 4,1 y 10,4 mmol/l fueron aleatorizados a Ezetimibe 10 mg co-administrada con Simvastatina (10, 20 ó 40 mg) o Simvastatina sola (10, 20 ó 40 mg) durante 6 semanas, a Ezetimibe co-administrada con 40 mg de Simvastatina o 40 mg de Simvastatina sola durante las 27 semanas siguientes y, de forma abierta, a Ezetimibe co-administrada con Simvastatina (10, 20 ó 40 mg) durante las 20 semanas siguientes.

En la semana 6, Ezetimibe co-administrada con Simvastatina (todas las dosis) redujo significativamente el C-total (38% vs 26%), C-LDL (49% vs 34%), Apo-B (39% vs 27%) y el C-no HDL (47% vs 33%) en comparación con Simvastatina sola (todas las dosis). Los resultados de los 2 grupos de tratamiento fueron similares para los TG y el C-HDL (-17% vs -12% y +7% vs +6%, respectivamente). En la semana 33, los resultados fueron coherentes con los de la semana 6 y significativamente más pacientes recibiendo Ezetimibe y 40 mg de Simvastatina (62%) alcanzaron el objetivo ideal de la NCEP AAP (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) para C-LDL, comparados 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 de los lípidos.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Ezetimibe co-administrada con dosis de Simvastatina superiores a 40 mg al día en pacientes pediátricos de 10 a 17 años. No se ha estudiado la eficacia a largo plazo del tratamiento con Ezetimibe 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 Simvastatina/Ezetimibe en todos los grupos de la población pediátrica en hipercolesterolemia.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH)

Se llevó a cabo un estudio doble ciego, aleatorizado, de 12 semanas en pacientes con diagnóstico clínico y/o genotípico de HoFH. Se analizaron datos de un subgrupo de pacientes (n=14) que

recibía 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 de 13% desde los valores iniciales alcanzados con Simvastatina 40 mg. La administración conjunta de Ezetimibe y Simvastatina equivalente a Simvastatina/Ezetimibe (40 mg/10 mg y 80 mg/10 mg agrupados, n=9), produjo una reducción de C-LDL del 23% desde el valor inicial con Simvastatina 40 mg. En esos pacientes, la administración conjunta de Ezetimibe y Simvastatina equivalente a Simvastatina/Ezetimibe (80 mg/10 mg, n=5), produjo una reducción de C-LDL del 29% desde el valor inicial con Simvastatina 40 mg.

Prevención de acontecimientos vasculares importantes en la insuficiencia renal crónica

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

La comparación primaria del protocolo especificado del SHARP fue el análisis por intención de tratar de "acontecimientos vasculares importantes" (definidos como infarto de miocardio no mortal o muerte cardíaca, accidente cerebrovascular o cualquier procedimiento de revascularización), sólo en aquellos pacientes inicialmente aleatorizados a los grupos de Simvastatina/Ezetimibe (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 Simvastatina/Ezetimibe (n=4.650) o para placebo (n=4.620), así como los componentes de esta combinación. El análisis del criterio principal de valoración demostró que Simvastatina/Ezetimibe redujo significativamente el riesgo de acontecimientos vasculares importantes (749 pacientes con acontecimientos en el grupo placebo vs 639 en el grupo de Simvastatina/Ezetimibe) 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

Ezetimibe para reducir significativamente el riesgo de acontecimientos vasculares importantes en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Los componentes individuales de acontecimientos vasculares importantes en todos los pacientes aleatorizados se presentan en la Tabla. Simvastatina/Ezetimibe redujo significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular y de cualquier revascularización, con diferencias numéricas no significativas a favor de Simvastatina/Ezetimibe en el caso de infarto de miocardio no mortal y muerte cardíaca.

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

<u>Resultado</u>	<u>Ezetimiba/ simvastatina 10/20 (n=4.650)</u>	<u>Placebo (n=4.620)</u>	<u>Índice de riesgo (IC del 95%)</u>	<u>Valor de p</u>
Acontecimientos vasculares importantes	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Infarto de miocardio no mortal	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Muerte 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/simvastatina o a placebo, tanto a nivel basal como en el año 1

^b AAI; definidos como la combinación de infarto de miocardio no mortal, muerte coronaria, accidente cerebrovascular no hemorrágico o cualquier revascularización

La reducción absoluta en el C-LDL alcanzada con Simvastatina/Ezetimibe 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 2 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 duración media 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. Sólo se incluyeron pacientes que se consideró que no requerían tratamiento con estatinas para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir placebo o co-administrar Ezetimibe 10 mg y Simvastatina 40 mg al día.

El criterio principal de valoración fue la combinación de acontecimientos cardiovasculares importantes, que constan de muerte cardiovascular, cirugía de reemplazo de válvula aórtica, insuficiencia cardíaca congestiva como resultado de la progresión de la estenosis aórtica, infarto de miocardio no mortal, injerto de derivación de las arterias coronarias, intervención coronaria percutánea, hospitalización por angina inestable y accidente cerebrovascular no hemorrágico. Los criterios secundarios de valoración fueron la combinación de subgrupos de las categorías de acontecimientos del criterio principal de valoración.

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

Se produjo cáncer con más frecuencia en el grupo de Simvastatina/Ezetimibe (105 frente a 70, p=0,01). No hay certeza de la importancia clínica de esta observación, ya que en el gran estudio SHARP, el número total de pacientes con cualquier cáncer nuevo (438 en el grupo de Simvastatina/Ezetimibe frente a 439 en el grupo placebo) no difirió. Además, en el estudio IMPROVE-IT, el número total de pacientes con cualquier tipo nuevo de cáncer (853 en el grupo de Simvastatina/Ezetimibe frente a 863 en el grupo de Simvastatina) no difirió significativamente y, por tanto, los resultados del estudio SEAS no pudieron ser confirmados por SHARP o IMPROVE-IT.

Farmacocinética

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando Ezetimibe se administró conjuntamente con Simvastatina.

Absorción

Simvastatina/Ezetimibe

Este medicamento es bioequivalente a la administración conjunta de Simvastatina y Ezetimibe.

Simvastatina: 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 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.

Ezetimibe: Después de la administración oral, Ezetimibe se absorbe rápidamente y es conjugado intensamente a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (Ezetimibe-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas medias máximas ($C_{m\acute{a}x}$) se produjeron en el plazo de 1 a 2 horas en el caso de Ezetimibe-glucurónido y de 4 a 12 horas en el de Ezetimibe. La biodisponibilidad absoluta de Ezetimibe 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 Ezetimibe cuando se administró en forma de comprimidos de 10 mg.

Distribución

Simvastatina: 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.

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

Biotransformación

Simvastatina: 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.

Ezetimibe: Ezetimibe 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). Ezetimibe y Ezetimibe-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 Ezetimibe como Ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma con evidencia de una importante circulación enterohepática. La semivida de Ezetimibe y Ezetimibe-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación

Simvastatina: La Simvastatina ácida se transporta 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 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.

Ezetimibe: Tras la administración oral de Ezetimibe marcado con C14 (20 mg) a humanos, Ezetimibe 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 período de recogida de 10 días. Después de 48 horas, no hubo niveles

detectables de radiactividad en el plasma.

Poblaciones especiales

Población pediátrica: La absorción y el metabolismo de Ezetimibe son similares en niños y adolescentes (10 a 18 años) y adultos. Basándose en Ezetimibe 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 pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HoFH, hipercolesterolemia familiar heterocigota o sitosterolemia.

Pacientes de edad avanzada: Las concentraciones plasmáticas de Ezetimibe total fueron unas 2 veces más altas 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 Ezetimibe.

Insuficiencia hepática: Después de una dosis única de 10 mg de Ezetimibe, el AUC medio de Ezetimibe 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 7 a 9), el AUC medio de Ezetimibe total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 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 Ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child-Pugh >9), no se recomienda el uso de Ezetimibe en estos pacientes.

Insuficiencia renal

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 2 veces mayores que las observadas en voluntarios sanos.

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

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

Género

Las concentraciones plasmáticas de Ezetimibe 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 Ezetimibe.

Polimorfismo del gen SLC01B1

Los portadores del alelo c.521T>C del gen SLC01B1 tienen menor actividad de OATP1B1. La exposición media (AUC) del principal metabolito activo, Simvastatina ácida es del 120% en los portadores heterocigotos (CT) del alelo C y del 221% en los portadores homocigotos (CC) con relación a los pacientes que tienen el genotipo más común (TT). El alelo C tiene una frecuencia del 18% en la población europea. En los pacientes con el polimorfismo SLC01B1 existe riesgo de una mayor exposición a Simvastatina ácida, que puede conducir a un mayor riesgo de rabiomiólisis.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquier componente de esta preparación.
- Enfermedad hepática activa, alcoholismo crónico o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas sin causa conocida.
- Embarazo y lactancia.
- Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) (ej: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (ej: nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat.
- Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol.
- En pacientes con HoFH, administración concomitante de lomitapida con dosis superiores a 40/10 mg de Simvastatina/Ezetimibe.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Miopatía/rabiomiólisis

En la experiencia postcomercialización con Ezetimibe, se han comunicado casos de miopatía y rabiomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabiomiólisis estaban tomando una estatina concomitantemente con Ezetimibe. Sin embargo, se ha comunicado muy raramente rabiomiólisis con Ezetimibe en monoterapia y muy raramente con la adición de Ezetimibe a otros fármacos que se sabe que están asociados a un alto riesgo de rabiomiólisis.

Este medicamento 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 cifras de creatina cinasa (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 (ej. niveles elevados en plasma de Simvastatina y Simvastatina ácida), que puede deberse, en parte, a medicamentos que interactúan y que interfieren con el metabolismo de Simvastatina y/o vías mediadas por transportadores.

Como 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 vigilados 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 de 1,0% comparado con el 0,02% de los pacientes tratados con la dosis de 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de los casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año siguiente fue de aproximadamente del 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes que toman Simvastatina/Ezetimibe 80/10 mg, comparado con otros tratamientos basados en estatinas con eficacia similar para disminuir el C-LDL. Por tanto, la dosis de Simvastatina/Ezetimibe 80/10 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 Simvastatina/Ezetimibe 80/10 mg para los que se requiere un medicamento con el que interacciona, debe utilizarse una dosis menor de Simvastatina/Ezetimibe o un tratamiento alternativo basado en estatinas con menor potencial de interacciones farmacológicas. (ver más abajo, Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con medicamentos).

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 Simvastatina/Ezetimibe 40/10

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 Simvastatina/Ezetimibe 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 ó 2 valores consecutivos de CPK ≥5 y <10 x LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1% para Simvastatina/Ezetimibe 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, 2222 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.

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

En un ensayo clínico realizado a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular que fueron tratados con Simvastatina 40 mg/día (media de seguimiento de 3,9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente de 0,05% para los pacientes no chinos (n=7.367) en comparación con 0,24% para 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 Simvastatina/Ezetimibe a los pacientes asiáticos y se debe 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 de 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 (ej. ciclosporina) o en pacientes que son portadores del genotipo c.521T>C del gen SLC01B1.

Los pacientes portadores del alelo c.521T>C del gen SLC01B1, que codifica una proteína OATP1B1 menos activa, tienen una mayor exposición sistémica de Simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía relacionado con dosis altas (80 mg) de Simvastatina es aproximadamente del 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 de Simvastatina 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). Si es posible, se debe

considerar determinar el genotipo para conocer la presencia del alelo C, como parte de la evaluación del riesgo/beneficio antes de prescribir 80 mg de Simvastatina en 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 cinasa (CK): La creatina cinasa (CK) no debe medirse después de haber realizado ejercicio extenuante o si hay cualquier otra causa que pueda producir un incremento de CK, ya que esto hace difícil su interpretación. 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 Simvastatina/Ezetimibe, o a los que se les incrementa la dosis de Simvastatina/Ezetimibe, del riesgo de miopatía y que deben informar rápidamente de cualquier dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular 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:

- Pacientes de edad avanzada (edad >65 años)
- Género femenino
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo sin controlar
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Alcoholism.

En tales situaciones, se debe considerar el balance riesgo/beneficio del tratamiento y se recomienda monitorización clínica. Debe iniciarse con precaución el tratamiento con cualquier producto que contenga una estatina (como este medicamento) 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.

Mientras dure el tratamiento

Si aparece dolor muscular, debilidad o calambres musculares mientras un paciente está recibiendo tratamiento con Simvastatina/Ezetimibe, se deben determinar las concentraciones de CK. Si en ausencia de ejercicio extenuante se encuentra que

estos niveles están significativamente elevados ($>5 \times \text{LSN}$), 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 una miopatía por cualquier razón, el tratamiento debe interrumpirse.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se 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.

Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK se normalizan, se puede reiniciar el tratamiento con Simvastatina/Ezetimibe o administrar otro producto que contenga estatinas a la dosis más baja y monitorizar estrechamente al paciente.

Se ha observado un elevado índice de miopatía en pacientes en los que la dosis se incrementó hasta 80 mg de Simvastatina. 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 pueda prevenir la miopatía.

El tratamiento con Simvastatina/Ezetimibe deberá interrumpirse temporalmente unos días antes de someter al paciente a cirugía mayor programada y cuando se produzca cualquier proceso médico o quirúrgico importante.

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con medicamentos

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta significativamente con el uso concomitante de Simvastatina/Ezetimibe con inhibidores potentes de la CYP3A4 (ej. itraconazol, ketaconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat), así como con ciclosporina, danazol y gemfibrozilo. Está contraindicado el uso de estos medicamentos.

Debido a que este medicamento contiene Simvastatina, el riesgo de miopatía y rabdomiólisis también aumenta con el uso concomitante de ciertas dosis de Simvastatina/Ezetimibe con otros fibratos, dosis hipolipemiantes ($>1 \text{ g/día}$) de niacina o con el uso concomitante de amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem. El riesgo de miopatía puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico y Simvastatina/Ezetimibe. Para pacientes con HoFH, el riesgo puede aumentar con el uso concomitante de lomitapida y Simvastatina/Ezetimibe.

En consecuencia, el uso concomitante de Simvastatina/Ezetimibe con inhibidores de la CYP3A4 como itraconazol, ketaconazol,

posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat, está contraindicado. 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 Simvastatina/Ezetimibe mientras dure el tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa). Además, se debe tener precaución cuando se combina Simvastatina/Ezetimibe con otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4, como fluconazol, verapamilo, diltiazem. Debe evitarse el consumo concomitante de zumo de pomelo y Simvastatina/Ezetimibe.

Simvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación. Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido 7 días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada (ej. para el tratamiento de infecciones graves), la administración conjunta de Simvastatina/Ezetimibe y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Debe evitarse el uso combinado de Simvastatina/Ezetimibe a dosis más elevadas de 20/10 mg al día con dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina, a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía.

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

En un ensayo clínico (media de seguimiento de 3,9 años) realizado a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de C-LDL con Simvastatina 40 mg/día, con o sin Ezetimibe 10 mg, no hubo un aumento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de 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 los lípidos (≥ 1

g/día) o productos que contengan niacina deben sopesar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos y deben vigilar estrechamente a los pacientes en busca de cualquier signo o síntoma de dolor, hipersensibilidad o debilidad musculares, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.

Además, en este ensayo clínico, la incidencia de miopatía en pacientes chinos tratados con Simvastatina 40 mg o Simvastatina/Ezetimibe 40/10 mg fue aproximadamente 0,24% en comparación con 1,24% para pacientes chinos que recibían Simvastatina 40 mg o Simvastatina/Ezetimibe 10/40 mg administrada conjuntamente con ácido nicotínico/laropiprant 2000 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 Simvastatina/Ezetimibe con dosis de niacina (ácido nicotínico) modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) en pacientes asiáticos.

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

Debe evitarse el uso combinado de Simvastatina/Ezetimibe a dosis más elevadas de 20/10 mg al día con amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem. En pacientes con HoFH, debe evitarse el uso combinado de Simvastatina/Ezetimibe a dosis más elevadas de 40/10 mg al día con lomitapida.

Los pacientes que toman Simvastatina/Ezetimibe, 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. Cuando se administra Simvastatina/Ezetimibe 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 (ej. Diltiazem), se recomienda una dosis máxima de Simvastatina/Ezetimibe 20/10 mg.

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 (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 Simvastatina/Ezetimibe no debe exceder los 20 mg/10 mg al día en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir.**

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de

Simvastatina/Ezetimibe administrado con fibratos. Hay un riesgo elevado de miopatía cuando Simvastatina se usa concomitantemente con fibratos (especialmente gemfibrozilo). Por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de Simvastatina/Ezetimibe con gemfibrozilo y no se recomienda el uso concomitante con otros fibratos.

Daptomicina

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis asociadas a la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (ej. Simvastatina y Simvastatina/Ezetimibe) con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que cualquiera de los medicamentos puede causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administran solos. Se debe considerar suspender temporalmente el tratamiento con Simvastatina/Ezetimibe en pacientes que toman daptomicina a menos que los beneficios de la administración conjunta superen el riesgo. Consulte la información de prescripción de daptomicina para obtener más información acerca de esta posible interacción con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (ej. Simvastatina y Simvastatina/Ezetimibe) y para obtener más información relacionada con la monitorización.

Enzimas hepáticas

En ensayos controlados con pacientes que estaban recibiendo Ezetimibe y Simvastatina conjuntamente, se observaron elevaciones consecutivas de transaminasas (>3 x LSN).

En el estudio IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA fueron aleatorizados para recibir Simvastatina/Ezetimibe 40/10 mg al día (n=9.067) o Simvastatina 40 mg al día (n=9.077). Con una media de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x LSN) fue del 2,5% para Simvastatina/Ezetimibe y del 2,3% para Simvastatina.

En un ensayo clínico controlado en el que más de 9.000 pacientes con insuficiencia renal crónica fueron aleatorizados a recibir Simvastatina/Ezetimibe 20/10 mg al día (n=4.650) o placebo (n=4.620) (media de seguimiento de 4,9 años), la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x LSN) fue de 0,7% para Simvastatina/Ezetimibe y de 0,6% para placebo.

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con Simvastatina/Ezetimibe y posteriormente cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. En los pacientes en los que la dosis se incrementa hasta 80/10 mg, debe hacerse una prueba de la función hepática antes de realizar el ajuste, 3 meses después del mismo y periódicamente a partir de ese momento (ej. cada 6 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 lo tanto, el aumento de la ALT con CK puede indicar miopatía.

Tras la comercialización, con rara frecuencia ha habido informes 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 Simvastatina/Ezetimibe, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reiniciar el tratamiento con Simvastatina/Ezetimibe.

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

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de un aumento de exposición a Ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda la administración de Simvastatina/Ezetimibe en estos pacientes.

Diabetes mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia que requieran cuidados diabéticos. 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 estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC>30 kg/m², triglicéridos aumentados, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las guías nacionales.

Población pediátrica

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de Ezetimibe coadministrada con Simvastatina en pacientes de 10 a 17 años 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 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 Ezetimibe sobre el crecimiento y la maduración sexual durante un período de tratamiento superior a 33 semanas.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Ezetimibe coadministrada con dosis de Simvastatina superiores a 40 mg al día en pacientes pediátricos de 10 a 17 años.

No se ha estudiado Ezetimibe en pacientes menores de 10 años o en niñas antes de la menarquia.

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

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ezetimibe administrada con fibratos.

Anticoagulantes

Si Simvastatina/Ezetimibe se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe ser vigilado apropiadamente.

Enfermedad pulmonar intersticial

Con algunas estatinas, incluyendo Simvastatina, se han comunicado casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos de larga duración. Las características que aparecen 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 ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial debe interrumpirse el tratamiento con Simvastatina/Ezetimibe.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Múltiples mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG Co-A reductasa. Los medicamentos o productos a base de plantas que inhiben ciertas enzimas (ej. CYP3A4) y/o vías mediadas por transportadores (ej. OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Simvastatina y Simvastatina ácida y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

Consulte la información de prescripción de todos los medicamentos utilizados concomitantemente para obtener más información acerca de sus posibles interacciones con Simvastatina y/o las posibles alteraciones enzimáticas o de transportadores y los posibles ajustes de dosis y pautas posológicas.

Interacciones farmacodinámicas

Interacciones con medicamentos hipolipemiantes que pueden

producir miopatía cuando se administran solos

El riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis, 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. 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. En un estudio preclínico en perros, Ezetimibe aumentó el colesterol en la vesícula biliar. Aunque se desconoce la relevancia de este hallazgo preclínico en humanos, no se recomienda la coadministración de Simvastatina/Ezetimibe con fibratos.

Interacciones farmacocinéticas

En la siguiente tabla se resumen las recomendaciones de prescripción de los fármacos que interactúan.

Interacciones farmacológicas asociadas con el aumento del riesgo de miopatía/rhabdomiólisis	
Fármacos que interactúan	Recomendaciones de prescripción
Inhibidores potentes de CYP3A4, ej: Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Eritromicina, Claritromicina, Telitromicina, Inhibidores de la proteasa del VIH (ej. nelfinavir) Boceprevir, Telaprevir, Nefazodona, Cobicistat, Ciclosporina, Danazol, Gemfibrozilo	Contraindicados con Simvastatina/Ezetimibe
Otros fibratos, Ácido fusídico	No recomendados con Simvastatina/Ezetimibe
Niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día)	No recomendado con Simvastatina/Ezetimibe para pacientes asiáticos
Amiodarona, Amlodipino, Verapamilo, Diltiazem, Niacina (≥ 1 g/día), Elbasvir, Grazoprevir	No exceder de 20/10 mg de Simvastatina/Ezetimibe al día
Lomitapida	Para pacientes con HoFH, no exceder de 40/10 mg de Simvastatina/Ezetimibe al día
Daptomicina	Se debe considerar suspender temporalmente el tratamiento con Simvastatina/Ezetimibe en pacientes que toman daptomicina a menos que los beneficios de la administración conjunta superen el riesgo.
Ticagrelor	No se recomiendan dosis diarias de Simvastatina/Ezetimibe mayores de 40/10 mg

Zumo de pomelo	Evitar el zumo de pomelo cuando se toma Simvastatina/Ezetimibe
----------------	--

Efectos de otros medicamentos sobre Simvastatina/Ezetimibe

Niacina: En un estudio de 15 adultos sanos, la administración concomitante de Simvastatina/Ezetimibe (20/10 mg al día durante 7 días) provocó un pequeño incremento en la media de las AUCs de niacina (22%) y ácido nicotínúrico (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 de las AUCs de Ezetimibe (9%), Ezetimibe total (26%), Simvastatina (20%) y Simvastatina ácida (35%).

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

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 a itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (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 de Simvastatina/Ezetimibe con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat, 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 Simvastatina/Ezetimibe debe suspenderse mientras dure el tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa). Se debe tener precaución cuando se combina Simvastatina/Ezetimibe con ciertos otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4, como fluconazol, verapamilo o diltiazem.

Ticagrelor: La coadministración de ticagrelor con Simvastatina aumentó un 81% la Cmáx y un 56% el AUC de Simvastatina y aumentó un 64% la Cmáx y un 52% el AUC de Simvastatina ácida, con

algunos aumentos individuales iguales a 2-3 veces. La coadministración de ticagrelor con dosis de Simvastatina mayores de 40 mg al día puede producir las reacciones adversas de Simvastatina y se debe sopesar frente a los posibles beneficios. No hubo efectos de Simvastatina sobre las concentraciones plasmáticas de ticagrelor. No se recomienda el uso concomitante de ticagrelor con dosis de Simvastatina mayores de 10/40 mg.

Fluconazol: Se han notificado raros casos de rabiomiólisis asociada a la administración concomitante de Simvastatina y fluconazol.

Ciclosporina: El riesgo de miopatía/rabiomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina con Simvastatina/Ezetimibe, por lo 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 y/o de la OATP1B1.

Danazol: El riesgo de miopatía y rabiomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol con Simvastatina/Ezetimibe, por lo tanto, está contraindicado el uso con danazol.

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. Está contraindicada la administración concomitante con gemfibrozilo

Amiodarona: El riesgo de miopatía y rabiomiólisis aumenta cuando se administran concomitantemente amiodarona con Simvastatina. En un estudio clínico, la miopatía se notificó en el 6% de los pacientes que recibían Simvastatina 80 mg y amiodarona. Por lo tanto, la dosis de Simvastatina/Ezetimibe no debería exceder la dosis diaria de 20/10 mg en pacientes que reciben de forma concomitante la medicación con amiodarona.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía, incluyendo rabiomiólisis, puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabiomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. La coadministración de esta combinación puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de Simvastatina/Ezetimibe se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico.

Agentes bloqueantes de los canales de calcio

- Verapamilo: El riesgo de miopatía y rabiomiólisis se incrementa con la administración concomitante de verapamilo y Simvastatina 40 mg u 80 mg. 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 lo tanto, la dosis de Simvastatina/Ezetimibe no debe superar los 20/10 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. 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 Simvastatina/Ezetimibe no debe superar los 20/10 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. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de amlodipino causó un aumento de 1,6 veces en la exposición a Simvastatina ácida. Por lo tanto, la dosis de Simvastatina/Ezetimibe no debe superar los 20/10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.

Lomitapida: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis puede incrementarse con la administración concomitante de lomitapida con Simvastatina. Por tanto, en pacientes con HoFH, la dosis de Simvastatina/Ezetimibe no debe superar los 40/10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con lomitapida.

Inhibidores moderados de la CYP3A4: Los pacientes que toman Simvastatina/Ezetimibe, 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.

Inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1: La 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.

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.

Zumo de pomelo: El zumo de pomelo inhibe el citocromo P450 3A4. El consumo concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo (más de un 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 Simvastatina por la noche también causó un aumento de 1,9 veces. Por lo tanto, debe evitarse el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con Simvastatina/Ezetimibe.

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 (ej. tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de Simvastatina. En un estudio farmacocinético en voluntarios normales, el área bajo la curva de 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 con dosis de niacina modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día).

Daptomicina: El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis se puede incrementar por la administración conjunta de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (ej. Simvastatina y Simvastatina/Ezetimibe) y daptomicina.

Ezetimibe

Antiácidos: La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de Ezetimibe 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 Ezetimibe total (Ezetimibe + Ezetimibe glucurónido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de C-LDL que se consigue al añadir Simvastatina/Ezetimibe al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción.

Ciclosporina: En un estudio realizado con 8 pacientes a los que se había realizado un trasplante renal, que tenían un

aclaramiento de creatinina de >50 ml/min y que tomaban una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de Ezetimibe aumentó 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC medio de Ezetimibe total en comparación con una población control sana, que estaba recibiendo sólo Ezetimibe, de otro estudio (n=17). En un estudio diferente, en un paciente trasplantado renal con insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, se demostró una exposición 12 veces mayor a Ezetimibe total comparada con controles concurrentes que estaban recibiendo Ezetimibe sola. En un estudio cruzado de 2 períodos, en 12 individuos sanos, la administración diaria de 20 mg de Ezetimibe 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, descenso del 10% hasta un aumento del 51%) comparado con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de Ezetimibe coadministrada en la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Está contraindicada la administración concomitante de Simvastatina/Ezetimibe con ciclosporina.

Fibratos: La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumentó las concentraciones de Ezetimibe total aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente. Aunque estos incrementos no se consideraron clínicamente significativos, está contraindicada la coadministración de Simvastatina/Ezetimibe con gemfibrozilo y no se recomienda el uso con otros fibratos.

Efectos de Simvastatina/Ezetimibe sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Simvastatina

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

Anticoagulantes orales: En 2 estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes con hipercolesterolemia, se vio que la administración de 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), 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. 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 Simvastatina/Ezetimibe 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 Simvastatina/Ezetimibe 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.

Ezetimibe

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

Anticoagulantes: En un estudio en 12 adultos varones sanos, la administración concomitante de Ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, ha habido informes después de la comercialización de aumentos del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaban Ezetimibe con warfarina o fluindiona. Si Simvastatina/Ezetimibe se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser vigilado adecuadamente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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.

Simvastatina/Ezetimibe: Está contraindicado durante el embarazo. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Simvastatina/Ezetimibe durante el embarazo. Los estudios en animales a los que se les ha administrado el tratamiento combinado han demostrado toxicidad en la reproducción.

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 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, Simvastatina/Ezetimibe no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, que quieran quedar embarazadas o que sospechen que están embarazadas. El tratamiento con Simvastatina/Ezetimibe debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se haya comprobado que la mujer no está embarazada.

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

Lactancia: Simvastatina/Ezetimibe está contraindicado durante la lactancia. Los estudios en ratas han demostrado que Ezetimibe se excreta en la leche materna. No se sabe si los componentes activos de Simvastatina/Ezetimibe se secretan en la leche materna.

Fertilidad

Simvastatina: No hay datos disponibles de ensayos clínicos de los efectos de Simvastatina sobre la fertilidad humana. Simvastatina no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra.

Ezetimibe: No hay datos disponibles de ensayos clínicos de los efectos de Ezetimibe sobre la fertilidad humana. Ezetimibe no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra.

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 comunicado mareos.

Se ha evaluado la seguridad de Simvastatina/Ezetimibe (o la coadministración de Simvastatina y Ezetimibe equivalente a Simvastatina/Ezetimibe) en aproximadamente 12.000 pacientes participantes en ensayos clínicos.

Se observaron las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos de Simvastatina/Ezetimibe en pacientes tratados con

Simvastatina/Ezetimibe (n=2.404) y con una incidencia mayor que con placebo (n=1.340), en pacientes tratados con Simvastatina/Ezetimibe (n=9.595) y con una incidencia mayor que con estatinas administradas solas (n=8.883) en estudios clínicos de Ezetimibe o Simvastatina, y/o comunicados en la experiencia después de la comercialización con Simvastatina/Ezetimibe, Ezetimibe o Simvastatina. Estas reacciones se presentan en la Tabla 1 mediante el Sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias de acontecimientos adversos 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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), incluyendo casos aislados.

Tabla 1: Reacciones adversas	
Sistema de Clasificación de órganos	
Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
No conocida	Trombocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Anafilaxia
No conocida	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
No conocida	Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Trastorno del sueño, insomnio
No conocida	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes	Mareo, cefalea, parestesia
No conocida	Neuropatía periférica, deterioro de la memoria
Trastornos oculares	
Raras	Visión borrosa, alteración visual
Trastornos vasculares	
No conocida	Sofoco, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
No conocida	Tos, disnea, enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Dolor abdominal, molestia abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dispepsia, flatulencia, náuseas, vómitos, distensión abdominal, diarrea, boca seca,

	enfermedad por reflujo gastroesofágico
No conocida	Estreñimiento, pancreatitis, gastritis
Trastornos hepatobiliares	
No conocida	Hepatitis/ictericia, insuficiencia hepática mortal y no mortal, colelitiasis, colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Prurito, erupción, urticaria
Muy raras	Erupciones liquenoides medicamentosas
No conocida	Alopecia, eritema multiforme, angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Mialgia
Poco frecuentes	Artralgia, espasmos musculares, debilidad muscular, molestia musculoesquelética, dolor de cuello, dolor en una extremidad, dolor de espalda, dolor musculoesquelético
Muy raras	Rotura muscular
No conocida	Calambres musculares; miopatía* (incluyendo miositis); rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo; tendinopatía, algunas veces complicada con rotura; miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM)**
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Muy raras	Ginecomastia
No conocida	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Astenia, dolor torácico, fatiga, malestar, edema periférico
No conocida	Dolor
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	ALT y/o AST elevadas, CPK elevada en sangre
Poco frecuentes	Bilirrubina en sangre elevada, ácido úrico en sangre elevado, gamma glutamiltransferasa elevada, cociente internacional normalizado elevado, presencia de proteínas en orina, peso disminuido
No conocida	Fosfatasa alcalina elevada, prueba de función hepática anormal

- * En un ensayo clínico, la aparición de miopatía fue más común en pacientes tratados con Simvastatina 80 mg/día en comparación con los pacientes tratados con 20 mg/día (1,0% frente al 0,02%, respectivamente).
- ** Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM), una miopatía autoinmune, durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se 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 necrotizante sin inflamación significativa; mejoría con medicamentos inmunosupresores.

Población pediátrica

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

(4 pacientes) de los pacientes en tratamiento con Simvastatina/Ezetimibe en comparación con el 2%

(2 pacientes) en el grupo de Simvastatina en monoterapia; estos datos fueron, respectivamente, del 2%

(2 pacientes) y del 0% para la elevación de CPK (>10 x LSN). No se comunicaron 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, realizado en 18.144 pacientes tratados con Simvastatina/Ezetimibe 40/10 mg (n=9.067; de los cuales al 6% se les incrementó la dosis a Simvastatina/Ezetimibe 80/10 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 media de seguimiento de 6,0 años. La tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue del 10,6% en los pacientes tratados con Simvastatina/Ezetimibe y del 10,1% en los pacientes tratados con Simvastatina. La incidencia de miopatía fue del 0,2% con Simvastatina/Ezetimibe 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 x LSN ó 2 valores consecutivos de CPK ≥ 5 y < 10 x LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1% con Simvastatina/Ezetimibe y del 0,2% con Simvastatina, definiéndose rabdomiólisis como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK ≥ 10 x LSN con lesión renal probada, 2 valores consecutivos de CPK ≥ 5 x LSN y < 10 x 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 x LSN) fue del 2,5% con Simvastatina/Ezetimibe y del 2,3% con Simvastatina. Se comunicaron efectos adversos relacionados con la vesícula biliar en el 3,1% de los pacientes tratados con Simvastatina/Ezetimibe 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), que incluyó a más de 9.000 pacientes tratados con Simvastatina/Ezetimibe 20/10 mg al día (n=4.650) o placebo (n=4.620), los perfiles de seguridad fueron comparables durante una mediana de seguimiento de 4,9 años. En este ensayo, sólo 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 Simvastatina/Ezetimibe, 9,8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue del 0,2% en pacientes tratados con Simvastatina/Ezetimibe y del 0,1% en pacientes tratados con placebo. Las elevaciones consecutivas de las transaminasas (>3 x LSN) se produjeron en el 0,7% de los pacientes tratados con Simvastatina/Ezetimibe 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% para Simvastatina/Ezetimibe, 9,5% para 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 >3 x LSN, consecutivas) fue del 1,7% para los pacientes tratados con Simvastatina/Ezetimibe. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y volvieron a los valores basales después de discontinuar el tratamiento o con un tratamiento continuo. Se observaron elevaciones clínicamente importantes de CK (>10 x LSN) en un 0,2% de los pacientes tratados con Simvastatina/Ezetimibe.

Experiencia postcomercialización

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.

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 (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 (media 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 (glucemia en ayunas >5,6 mmol/l, el IMC>30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación riesgo/beneficio del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800-321-5555 o a través del sistema nacional de notificación en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de toma accidental o sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros toxicológicos de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/9247

Hospital Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

NIVELIPOL DUO 10/10 y NIVELIPOL DUO 20/10: Envases con 15, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos.

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 53.133
LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ SA, Zepita 3178 (C1285ABF) Ciudad
Autónoma de Buenos Aires.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico.

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: .../.../...





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-65312301 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 40 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.16 19:57:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.16 19:57:49 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
NIVELIPOL DUO 10/10 Y 20/10
SIMVASTATINA/EZETIMIBE
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido

- 1- ¿Qué es NIVELIPOL DUO y para qué se utiliza?
- 2- ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar NIVELIPOL DUO?
- 3- ¿Cómo tomar NIVELIPOL DUO?
- 4- Posibles efectos adversos
- 5- Conservación de NIVELIPOL DUO
- 6- Contenido del envase e información adicional

¿QUÉ CONTIENE NIVELIPOL DUO?

Cada comprimido recubierto, contiene:

	<u>10/10</u>	<u>20/10</u>
Simvastatina	10,00 mg	20,00 mg
Ezetimibe	10,00 mg	10,00 mg
Excipientes:		
Ácido cítrico anhidro	1,70 mg	3,40 mg
Butilhidroxianisol	0,026 mg	0,05 mg
Celulosa microcristalina	7,00 mg	14,00 mg
Lactosa hidratada	91,824 mg	124,40 mg
Almidón pregelatinizado	14,00 mg	28,00 mg
Estearato de magnesio	1,95 mg	3,15 mg
Ácido ascórbico	3,50 mg	7,00 mg
Laurilsulfato de sodio	2,00 mg	2,00 mg
Dióxido de titanio	0,744 mg	1,162 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,275 mg	2,00 mg
Hypromellosa	1,275 mg	2,00 mg
Talco	0,706 mg	1,13 mg
Óxido de hierro amarillo	-.-	0,008 mg

1. ¿QUÉ ES NIVELIPOL DUO Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Este medicamento contiene los principios activos Simvastatina y Ezetimibe. Se utiliza para reducir las concentraciones de colesterol total, colesterol "malo" (colesterol LDL) y unas sustancias grasas llamadas triglicéridos que circulan en la sangre. Además, eleva las concentraciones del colesterol "bueno" (colesterol HDL).

Simvastatina/Ezetimibe actúa reduciendo el colesterol de 2 maneras. El principio activo Ezetimibe reduce el colesterol que se absorbe en el tubo digestivo. El principio activo Simvastatina, que pertenece al grupo de las "estatinas", inhibe la producción del colesterol fabricado por el propio organismo. El colesterol es una de las sustancias grasas que se encuentran en la corriente sanguínea. Su colesterol total se compone principalmente del colesterol LDL y el HDL.

El colesterol LDL a menudo se denomina colesterol "malo" porque puede acumularse en las paredes de sus arterias formando placas. Con el tiempo, esta acumulación de placa puede provocar un estrechamiento de las arterias. Este estrechamiento puede hacer más lento o interrumpir el flujo sanguíneo a órganos vitales como el corazón y el cerebro. Esta interrupción del flujo sanguíneo puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

El colesterol HDL a menudo se denomina colesterol "bueno" porque ayuda a evitar que el colesterol malo se acumule en las arterias y las protege de las enfermedades cardíacas.

Los triglicéridos son otro tipo de grasa en su sangre que pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardíaca.

Simvastatina/Ezetimibe se usa en pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol únicamente con la dieta. Mientras toma este medicamento debe seguir una dieta reductora del colesterol.

Simvastatina/Ezetimibe se usa, junto con una dieta reductora del colesterol, si tiene:

- Niveles elevados en sangre de colesterol (hipercolesterolemia primario [familiar heterocigota y no familiar]) o niveles elevados en sangre de sustancias grasas (hiperlipidemia mixta):
 - que no están bien controlados con una estatina sola
 - para los que se ha utilizado una estatina y Ezetimibe en comprimidos separados
- Una enfermedad hereditaria (hipercolesterolemia familiar homocigota), la cual aumenta el nivel de colesterol en la sangre. También puede recibir otros tratamientos.
- Enfermedad cardíaca, Simvastatina/Ezetimibe reduce el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cirugía para aumentar el flujo sanguíneo del corazón u hospitalización por dolor en el pecho.

Este medicamento no le ayuda a reducir peso.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR NIVELIPOL DUO?

No tome NIVELIPOL DUO:

- Si es alérgico a la Ezetimibe, Simvastatina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si actualmente tiene problemas en el hígado.
- Si está embarazada o en período de lactancia.
- Si está tomando medicamentos con uno o más de uno de los siguientes principios activos:
 - Itraconazol, ketoconazol, posaconazol o voriconazol (utilizados para tratar infecciones por hongos),
 - Eritromicina, claritromicina o telitromicina (utilizados para tratar infecciones),
 - Inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (los inhibidores de la proteasa del VIH se usan para tratar las infecciones por VIH),
 - Boceprevir o telaprevir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C),
 - Nefazodona (utilizado para tratar la depresión),
 - Cobicistat,
 - Gemfibrozilo (utilizado para reducir el colesterol),
 - Ciclosporina (utilizado en pacientes con trasplante de órganos),
 - Danazol (una hormona sintética utilizada para tratar la endometriosis, una enfermedad en la que la capa interna del útero crece fuera del útero).
- Si está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento que contenga ácido fusídico, (utilizado para el tratamiento de la infección bacteriana) por vía oral o por inyección. La combinación de ácido fusídico y Simvastatina/Ezetimibe puede producir problemas musculares graves (rabdomiólisis).

No tome más de 40/10 mg de Simvastatina/Ezetimibe si está tomando lomitapida (utilizada para tratar enfermedades genéticas de colesterol graves y raras).

Consulte a su médico si no está seguro si su medicamento está mencionado anteriormente.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar NIVELIPOL DUO.

Informe a su médico:

- de todos sus problemas médicos, incluidas las alergias,
- si consume cantidades importantes de alcohol o si ha tenido alguna vez una enfermedad hepática. Simvastatina/Ezetimibe puede no ser adecuado para usted,
- si tiene prevista una operación. Puede ser necesario que deje de tomar los comprimidos de Simvastatina/Ezetimibe durante un breve período de tiempo,
- si usted es asiático, ya que puede necesitar una dosis diferente,

Su médico le hará un análisis de sangre antes que empiece a tomar Simvastatina/Ezetimibe y también si tiene algún síntoma de problemas en el hígado mientras toma Simvastatina/Ezetimibe. Esto es para comprobar si funciona bien su hígado.

Su médico también puede querer hacerle análisis de sangre para comprobar si funciona bien su hígado después que empiece el tratamiento con Simvastatina/Ezetimibe.

Mientras esté tomando este medicamento, su médico controlará si usted tiene diabetes o riesgo de desarrollarla. Este riesgo de diabetes aumenta si usted tiene altos niveles de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta.

Hable con su médico si tiene una enfermedad pulmonar grave.

Debe evitarse el uso combinado de Simvastatina/Ezetimibe y fibratos (ciertos medicamentos para reducir el colesterol), ya que no se ha estudiado el uso combinado de Simvastatina/Ezetimibe y fibratos.

Consulte a su médico de forma inmediata si presenta dolor, sensibilidad a la presión o debilidad de los músculos inexplicables. Esto se debe a que, en raras ocasiones, los problemas musculares pueden ser graves, incluyendo fallo muscular lo que produce daño renal, y muy raramente se han producido muertes.

El riesgo de fallo muscular es mayor con dosis elevadas de Simvastatina/Ezetimibe, especialmente la dosis de 80/10 mg. El riesgo de fallo muscular también es mayor en determinados pacientes. Informe a su médico en las siguientes situaciones:

- Si tiene problemas de riñón.
- Si tiene problemas de tiroides.
- Si es mayor de 65 años.
- Si es mujer.
- Alguna vez ha tenido problemas musculares durante el tratamiento con medicamentos que reducen el colesterol llamados "estatinas" (como Simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina) o fibratos (como gemfibrozilo o bezafibrato).
- Usted o familiares cercanos tienen un problema muscular hereditario.

Informe también a su médico o farmacéutico si presenta debilidad muscular constante. Podrían ser necesarias pruebas y medicamentos adicionales para diagnosticar y tratar este problema.

Niños y adolescentes

No se recomienda Simvastatina/Ezetimibe en niños menores de 10 años.

Otros medicamentos y NIVELUPOL DUO

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Tomar Simvastatina/Ezetimibe con alguno de los siguientes medicamentos puede aumentar el riesgo de problemas musculares:

- Si tiene que tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana, temporalmente, tendrá que dejar de usar este medicamento. Su médico le indicará cuándo podrá reiniciar el tratamiento con Simvastatina/Ezetimibe. El uso de Simvastatina/Ezetimibe con ácido fusídico raramente puede producir debilidad muscular, sensibilidad o dolor (rabdomiólisis).
- Ciclosporina (utilizado a menudo en pacientes trasplantados).
- Danazol (una hormona sintética utilizada para tratar la endometriosis, una enfermedad en la que la capa interna del útero crece fuera del útero).
- Medicamentos con un principio activo como itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazol o voriconazol (utilizados para tratar infecciones por hongos).
- Fibratos con un principio activo como gemfibrozilo y bezafibrato (utilizados para reducir el colesterol).
- Eritromicina, claritromicina o telitromicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas).
- Inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (utilizados para tratar el SIDA).
- Antivirales para la hepatitis C como boceprevir, telaprevir, elbasvir o grazoprevir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C).
- Nefazodona (utilizado para tratar la depresión).
- Medicamentos con el principio activo cobicistat.
- Amiodarona (utilizado para tratar el ritmo cardíaco irregular).
- Verapamilo, diltiazem o amlodipino (utilizados para tratar la presión arterial alta, el dolor torácico asociado a cardiopatías o a otras enfermedades del corazón).
- Lomitapida (utilizado para tratar enfermedades genéticas de colesterol graves y raras).
- Daptomicina (un medicamento utilizado para tratar infecciones de la piel y de la estructura de la piel con complicaciones y bacteriemia). Es posible que los efectos adversos que afectan a los músculos puedan ser mayores cuando este medicamento se toma durante el tratamiento con Simvastatina (por ejemplo, Simvastatina/Ezetimibe). Su médico puede decidir que deje de tomar Simvastatina/Ezetimibe por un tiempo.
- Grandes dosis (1 g o más al día) de niacina o ácido nicotínico (utilizado también para reducir el colesterol).
- Colchicina (utilizado para tratar la gota).

Así como con los medicamentos indicados anteriormente, en especial, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes:

- Medicamentos con un principio activo para prevenir la formación de coágulos de sangre, como warfarina, fluindiona, fenprocumón o acenocumarol (anticoagulantes).
- Colestiramina (utilizado también para reducir el colesterol), porque afecta a la forma en la que Simvastatina/Ezetimibe funciona.
- Fenofibrato (utilizado también para reducir el colesterol).
- Rifampicina (utilizado para tratar la tuberculosis).
- Ticagrelor (medicamento antiagregante plaquetario).

También debe informar a cualquier médico que le recete un nuevo medicamento que usted está tomando Simvastatina/Ezetimibe.

Toma de NIVELIPOL DUO con alimentos y bebidas

El zumo de pomelo contiene uno o más componentes que alteran el metabolismo de algunos medicamentos, incluyendo Simvastatina/Ezetimibe. Debe evitarse el consumo de zumo de pomelo, ya que puede aumentar el riesgo de problemas musculares.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Si queda embarazada mientras está tomando Simvastatina/Ezetimibe, deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico. No tome Simvastatina/Ezetimibe si está en período de lactancia porque se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Simvastatina/Ezetimibe interfiera con su capacidad para conducir o usar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que algunas personas sufren mareos después de tomar Simvastatina/Ezetimibe.

NIVELIPOL DUO contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿CÓMO TOMAR NIVELIPOL DUO?

El paciente debe realizar una dieta hipolipemiente adecuada y continuar con la misma durante el tratamiento con NIVELIPOL DUO. La dosis usual de comienzo es de 1 comprimido diario de NIVELIPOL DUO 10/10 (10 mg de Simvastatina y 10 mg de Ezetimibe), administrado en una dosis única por la noche. Los ajustes de dosificación, de requerirse, deben realizarse a intervalos no menores de 4 semanas. De requerirse una mayor dosis para el control del hipercolesterolemia, se puede rotar el tratamiento a 1 comprimido de NIVELIPOL DUO 20/10 por día (20 mg de

Simvastatina y 10 mg de Ezetimibe) administrado en una dosis única por la noche. NIVELIPOL DUO puede administrarse junto con las comidas o alejado de las mismas.

Los pacientes que están tomando drogas inmunosupresoras concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa deben recibir la menor dosis recomendada de estos inhibidores.

Si los niveles de colesterol LDL caen por debajo de 75 mg/dl (1,94 mmol/l) o los niveles plasmáticos totales de colesterol caen por debajo de 140 mg/dl (3,6 mmol/l) debe considerarse la reducción de la dosis de SIMVASTATINA.

Dosificación en Insuficiencia Renal: No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Dosificación en ancianos: No se requieren ajustes de dosis.

Dosificación en pacientes pediátricos

Niños y adolescentes ≥ 10 años: No se requieren ajustes de la dosis.

Niños menores de 10 años: No se dispone de datos clínicos, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con NIVELIPOL DUO.

Dosificación en insuficiencia hepática: No se requiere un ajuste de la dosis en la insuficiencia hepática leve. En pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda el tratamiento con NIVELIPOL DUO.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de toma accidental o sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros toxicológicos de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/9247

Hospital Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

Si olvidó tomar NIVELIPOL DUO

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, tome su cantidad normal de Simvastatina/Ezetimibe a la hora de siempre.

Si interrumpe el tratamiento con NIVELIPOL DUO

Hable con su médico porque su colesterol puede aumentar de nuevo.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se notificaron los siguientes efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor muscular,
- Elevaciones en análisis de sangre en laboratorio de la función hepática (transaminasas) y/o muscular (CK).

Se han notificado los siguientes efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Elevación de la función hepática en los análisis de sangre, elevaciones del ácido úrico en la sangre, elevaciones en el

tiempo que tarda la sangre en coagular, proteínas en orina, disminución de peso.

- Mareos, dolor de cabeza, sensación de hormigueo.
- Dolor abdominal, indigestión, flatulencia, náuseas, vómitos, hinchazón abdominal, diarrea, sequedad de boca, ardor de estómago.
- Erupción, picor, urticaria.
- Dolor articular: Dolor, hipersensibilidad, debilidad o espasmos musculares; dolor de cuello, dolor en los brazos y las piernas, dolor de espalda.
- Cansancio o debilidad inusuales, sentirse cansado, dolor torácico, hinchazón, especialmente de las manos y los pies.
- Trastorno del sueño, problemas para dormir.

Adicionalmente se han notificado los siguientes efectos adversos en personas que toman Simvastatina/Ezetimibe o medicamentos que contienen los principios activos Simvastatina o Ezetimibe:

- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), reducción del recuento de células sanguíneas, que puede causar hematoma/hemorragia (trombocitopenia).
- Adormecimiento o debilidad de los brazos y las piernas, mala memoria, pérdida de memoria, confusión.
- Problemas respiratorios incluyendo tos persistente y/o dificultad para respirar o fiebre.
- Estreñimiento.
- Inflamación del páncreas, a menudo con dolor abdominal intenso.
- Inflamación del hígado con los siguientes síntomas: Coloración amarillenta de la piel y los ojos, picor, orina de color oscuro o heces de color pálido, sentirse cansado o débil, pérdida de apetito; insuficiencia hepática; cálculos en la vesícula biliar o inflamación de la vesícula biliar (que puede causar dolor abdominal, náuseas, vómitos).
- Pérdida de pelo; erupción enrojecida y abultada, algunas veces con lesiones en forma de diana (eritema multiforme).
- Visión borrosa y deterioro de la visión (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).
- Erupción que puede producirse en la piel o úlceras en la boca (erupciones liquenoides medicamentosas) (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).
- Reacciones de hipersensibilidad que pueden incluir lo siguiente: Reacciones alérgicas incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que puede causar dificultad al respirar o tragar y que requiere tratamiento inmediato (angioedema), dolor o inflamación de las articulaciones, inflamación de los vasos sanguíneos, hematomas atípicos, erupciones cutáneas e hinchazón, urticaria, sensibilidad de la piel a la luz del sol, fiebre, sofocos, dificultad en la respiración y malestar general, cuadro de afección por pseudolupus (incluyendo erupción cutánea, trastornos en las articulaciones y efectos en los glóbulos blancos). Puede

producirse una reacción alérgica grave muy rara (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) que causa dificultad al respirar o mareos y que requiere tratamiento inmediato (anafilaxia).

- Dolor muscular, sensibilidad a la presión, debilidad o calambres musculares, fallo muscular, rotura muscular (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas), problemas en los tendones, algunas veces complicados con la rotura del tendón.
- Ginecomastia (aumento de tamaño de la mama en hombres) (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).
- Disminución del apetito.
- Sofocos, presión arterial elevada.
- Dolor.
- Disfunción eréctil.
- Depresión.
- Alteraciones en algunos análisis de sangre de la función hepática.

Con algunas estatinas se han notificado los siguientes acontecimientos adversos adicionales:

- Trastornos del sueño, incluyendo pesadillas.
- Disfunción sexual.
- Diabetes: Es más probable si usted tiene altos niveles de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta. Su médico lo controlará mientras esté tomando este medicamento.
- Dolor, sensibilidad o debilidad muscular constante, que puede que no desaparezca tras suspender el tratamiento con Simvastatina/Ezetimibe (frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Consulte a su médico inmediatamente si presenta dolor, sensibilidad a la presión o debilidad de los músculos inexplicables. Esto se debe a que, en raras ocasiones, los problemas musculares pueden ser graves, incluyendo fallo muscular lo que produce daño renal. Muy raramente se han producido muertes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación riesgo/beneficio del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800-321-5555 ó a través del sistema nacional de notificación en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE NIVELIPOL DUO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.
Mantener fuera del alcance de los niños.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Presentaciones

NIVELIPOL DUO 10/10 y 20/10: Envases con 15, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 53.133

Elaborado en LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178
(C1285ABF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:



STAHL Pablo Ricardo
CUIL 20176341786



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-65312301 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.16 19:57:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.16 19:57:58 -03:00