1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

VYTORIN 10 mg/20 mg comprimidos
VYTORIN 10 mg/40 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de ezetimiba y 20 mg de simvastatina.
Cada comprimido contiene 10 mg de ezetimiba y 40 mg de simvastatina.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido de 10/20 mg contiene 126,5 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de 10/40 mg contiene 262,9 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.
Comprimidos en forma de cápsula, de color blanco a color hueso, con el código “312” ó “313” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de acontecimientos cardiovasculares
VYTORIN está indicado para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares (ver sección 5.1) en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA), estén o no previamente tratados con una estatina.

Hipercolesterolemia
VYTORIN está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o hiperlipidemia mixta cuando el uso de un producto en combinación se considera adecuado:

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Hipercolesterolemia
El paciente debe haber iniciado con anterioridad una dieta baja en lípidos adecuada que debe mantener durante el tratamiento con VYTORIN.

La vía de administración es oral. El intervalo de dosis de VYTORIN oscila de 10/10 mg/día a 10/80 mg/día tomados por la noche. Puede que no todas las dosis estén disponibles en todos los estados miembros. La dosis habitual es 10/20 mg/día ó 10/40 mg/día administrados en una dosis única por la noche. La dosis de 10/80 mg sólo se recomienda a pacientes con hipercolesterolemia grave y con elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares, que no han conseguido los objetivos de tratamiento con menores dosis y cuando los beneficios clínicos esperados superan a los riesgos potenciales (ver secciones 4.4 y 5.1). Al iniciar el tratamiento o si se requiere un ajuste de dosis, deberá tenerse en cuenta los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) del paciente, el riesgo de cardiopatía coronaria y la respuesta al tratamiento reductor de colesterol que esté recibiendo en ese momento.

La dosis de VYTORIN debe individualizarse en base a la eficacia conocida de las diversas dosis de VYTORIN (ver sección 5.1, Tabla 2) y la respuesta al tratamiento hipocolesterolemiante que esté recibiendo en ese momento el paciente. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas. VYTORIN se puede administrar con o sin alimentos. El comprimido no debe dividirse.

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

Hipercolesterolemia familiar homocigota
La dosis de inicio recomendada para los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 10/40 mg/día de VYTORIN por la noche. La dosis de 10/80 mg sólo se recomienda cuando los beneficios clínicos esperados superan a los riesgos potenciales (ver más arriba; secciones 4.3 y 4.4). VYTORIN puede utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o si estos tratamientos no están disponibles.

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

Coadministración con otros medicamentos
La administración de VYTORIN debe producirse ≥2 horas antes ó ≥4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

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

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

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

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

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

Niños menores de 10 años: No se recomienda el uso de VYTORIN en niños menores de 10 años debido a los insuficientes datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2). La experiencia en niños pre-puberales es limitada.

Insuficiencia hepática
No se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con VYTORIN en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación Child Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación Child Pugh >9). (Ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal leve (índice de filtración glomerular estimado $\geq$ 60 ml/min/1,73 m^2) no será necesario modificar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal crónica e índice de filtración glomerular estimado <60 ml/min/1,73 m^2, la dosis recomendada de VYTORIN es 10/20 mg una vez al día por la noche (ver secciones 4.4, 5.1 y 5.2). Dosis mayores deben implementarse con precaución.

Forma de administración

VYTORIN es para administración oral. VYTORIN puede administrarse como una dosis única por la noche.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables en las transaminasas séricas.

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

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

En pacientes con HoFH, administración concomitante de lomitapida con dosis superiores a 10/40 mg de VYTORIN (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

VYTORIN 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 mioglobinuria y en muy raras ocasiones se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa elevados (p. 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 (ver sección 4.5).

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%. (Ver secciones 4.8 y 5.1).

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes que toman VYTORIN 10/80 mg, comparado con otros tratamientos basados en estatinas con eficacia similar para disminuir el C-LDL. Por tanto, la dosis de VYTORIN 10/80 mg sólo debe utilizarse en pacientes con hipercolesterolemia grave y con un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos de tratamiento con dosis más bajas y cuando los beneficios clínicos esperados superan a los riesgos potenciales. En pacientes que toman VYTORIN 10/80 mg para los que se requiere un medicamento con el que interacciona, debe utilizarse una dosis menor de VYTORIN 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* y las secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

En el estudio IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), 18.144 pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA fueron aleatorizados para recibir VYTORIN 10/40 mg al día (n = 9.067) o simvastatina 40 mg al día (n = 9.077). Con una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue del 0,2% para VYTORIN y del 0,1% para simvastatina. La miopatía se definió como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK $\geq$ 10 x LSN o dos valores consecutivos de CPK $\geq$ 5 y < 10 x LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1% para VYTORIN y del 0,2% para simvastatina, definiéndose rabdomiólisis como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK $\geq$ 10 x LSN con lesión renal probada, dos valores consecutivos de CPK $\geq$ 5 x LSN y < 10 x LSN con lesión renal probada o CPK $\geq$10.000 UI/l sin que se encuentre lesión renal. (Ver sección 4.8).

En un ensayo clínico en el que más de 9.000 pacientes con insuficiencia renal crónica fueron aleatorizados a recibir VYTORIN 10/20 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 VYTORIN y de 0,1 % para placebo. (Ver sección 4.8).

En un ensayo clínico realizado a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular que fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3,9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 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 VYTORIN 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 (p. ej. ciclosporina) o en pacientes que son portadores del genotipo c.521T>C del gen SLCO1B1.

Los pacientes portadores del alelo c.521T> C del gen SLCO1B1, que codifica una proteína OATP1B1 menos activa, tienen una mayor exposición sistémica de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía relacionado con dosis altas (80 mg) de simvastatina es de aproximadamente el 1% en general, sin pruebas genéticas. En base a los resultados del ensayo SEARCH, los portadores del alelo C homocigoto (también denominado CC) tratados con 80 mg 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) (ver sección 5.2). Si es posible, se debe considerar determinar el genotipo para conocer la presencia del alelo C, como parte de la evaluación del beneficio-riesgo antes de prescribir 80 mg de simvastatina 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 VYTORIN, o a los que se les incrementa la dosis de VYTORIN, 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:
- Ancianos (edad > 65 años)
- Género femenino
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo sin controlar
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Alcoholismo.

En tales situaciones, se debe considerar el balance beneficio/riesgo del tratamiento y se recomienda monitorización clínica. Debe iniciarse con precaución el tratamiento con cualquier producto que contenga una estatina (como VYTORIN) 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 VYTORIN, se deben determinar las concentraciones de CK. Si en ausencia de ejercicio extenuante se encuentra que estos niveles están significativamente elevados (> 5 x LSN), se deberá interrumpir el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, aunque las concentraciones de CK sean < 5 x 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 (ver sección 4.8).

Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK se normalizan, se puede reiniciar el tratamiento con VYTORIN 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 (ver sección 5.1). Se recomiendan determinaciones periódicas de los niveles de CK ya que pueden ser útiles en la identificación de casos subclínicos de miopatía. No obstante, no hay ninguna garantía de que dicha monitorización pueda prevenir la miopatía.

El tratamiento con VYTORIN 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 (ver también la sección 4.5)
El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta significativamente con el uso concomitante de VYTORIN con inhibidores potentes de la CYP3A4 (tales como itraconazol, ketaconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat), así como con ciclosporina, danazol y gemfibrozilo. Está contraindicado el uso de estos medicamentos (ver sección 4.3).

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

En consecuencia, el uso concomitante de VYTORIN con inhibidores de la CYP3A4 como itraconazol, ketaconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen cobicistat está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.5). Si el tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, debe suspenderse el tratamiento con VYTORIN mientras dure el tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa). Además, se debe tener precaución cuando se combina VYTORIN con otros

inhibidores menos potentes de la CYP3A4, como fluconazol, verapamilo, diltiazem (ver secciones 4.2 y 4.5). Debe evitarse el consumo concomitante de zumo de pomelo y VYTORIN.

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 (ver sección 4.5). 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 siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de VYTORIN y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Debe evitarse el uso combinado de VYTORIN a dosis más elevadas de 10/20 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 (ver secciones 4.2 y 4.5).

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

En un ensayo clínico (mediana 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 ezetimiba 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 ezetimiba/simvastatina 10/40 mg fue aproximadamente 0,24% en comparación con 1,24% para pacientes chinos que recibían simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 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 VYTORIN 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 VYTORIN a dosis más elevadas de 10/20 mg al día con amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem. En pacientes con HoFH, debe evitarse el uso combinado de VYTORIN a dosis más elevadas de 10/40 mg al día con lomitapida. (Ver secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

Los pacientes que toman VYTORIN, especialmente dosis elevadas de VYTORIN, concomitantemente con otros medicamentos clasificados por tener un efecto inhibitorio moderado sobre la CYP3A4, pueden tener un riesgo elevado de miopatía. Cuando se administra VYTORIN con un inhibidor moderado de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 2-5 veces), puede ser necesario un

ajuste de la dosis. En el caso de ciertos inhibidores moderados de la CYP3A4, p. ej., diltiazem, se recomienda una dosis máxima de VYTORIN 10/20 mg (ver sección 4.2).

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

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

Daptomicina

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis asociados a la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., simvastatina y ezetimiba/simvastatina) 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 VYTORIN 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 (p. ej., simvastatina y ezetimiba/simvastatina) y para obtener más información relacionada con la monitorización. (Ver sección 4.5).

Miastenia grave y miastenia ocular

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de *novo* o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). VYTORIN debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

Enzimas hepáticas

En ensayos controlados con pacientes que estaban recibiendo ezetimiba y simvastatina conjuntamente, se observaron elevaciones consecutivas de transaminasas (>3 x LSN) (ver sección 4.8).

En el estudio IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA fueron aleatorizados para recibir VYTORIN 10/40 mg al día (n = 9.067) o simvastatina 40 mg al día (n = 9.077). Con una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x LSN) fue del 2,5% para VYTORIN y del 2,3% para simvastatina. (Ver sección 4.8).

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

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con VYTORIN y posteriormente cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. En los pacientes en los que la dosis se incremente hasta 10/80 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 (p. ej., cada seis meses) durante el primer año de tratamiento. Debe prestarse especial atención a los pacientes que presenten niveles elevados

de transaminasas séricas, cuyas determinaciones deben repetirse rápidamente y realizarse posteriormente con mayor frecuencia. Debe suspenderse la administración del medicamento si los niveles de transaminasas se incrementan progresivamente, en especial si se elevan hasta 3 x LSN y son persistentes. Tenga en cuenta que la ALT puede proceder del músculo, por tanto, el aumento de la ALT con CK puede indicar miopatía (ver más arriba *Miopatía/rabdomiólisis*).

Tras la comercialización, 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 VYTORIN, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reiniciar el tratamiento con VYTORIN.

VYTORIN 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 ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda la administración de VYTORIN en estos pacientes (ver sección 5.2).

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/m^2, 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 ezetimiba coadministrada con simvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota en un ensayo clínico controlado en varones adolescentes (en estadio II de Tanner o superior) y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia.

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

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

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

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

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

Anticoagulantes
Si VYTORIN se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe ser vigilado apropiadamente (ver sección 4.5).

Enfermedad pulmonar intersticial
Con algunas estatinas, incluyendo simvastatina, se han comunicado casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento de larga duración (ver sección 4.8). 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 VYTORIN.

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 (p. ej., CYP3A4) y/o vías mediadas por transportadores (p. 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 rabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante de simvastatina con fibratos. Además, hay una interacción farmacocinética de simvastatina con gemfibrozilo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina (ver más adelante *Interacciones farmacocinéticas* y las secciones 4.3 y 4.4). Se han asociado casos raros de miopatía/rabdomiólisis a simvastatina coadministrada con dosis de niacina modificadoras de los lípidos ($\geq$ 1 g/día) (ver sección 4.4).

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

Interacciones farmacocinéticas

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

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

Fármacos que interaccionan	**Recomendaciones de prescripción**
Inhibidores potentes de CYP3A4, p. ej. Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodona Cobicistat Ciclosporina Danazol Gemfibrozilo	**Contraindicados con VYTORIN**
Otros fibratos Ácido fusídico	No recomendados con VYTORIN
Niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día)	No recomendado con VYTORIN para pacientes asiáticos
Amiodarona Amlodipino Verapamilo Diltiazem Niacina (≥1 g/día) Elbasvir Grazoprevir	No exceder de 10/20 mg de VYTORIN al día
Lomitapida	Para pacientes con HoFH, no exceder de 10/40 mg de VYTORIN al día
Daptomicina	Se debe considerar suspender temporalmente el tratamiento con VYTORIN en pacientes que toman daptomicina a menos que los beneficios de la administración conjunta superen el riesgo (ver sección 4.4)
Ticagrelor	No se recomiendan dosis diarias de VYTORIN mayores de 10/40 mg
Zumo de pomelo	Evitar el zumo de pomelo cuando se toma VYTORIN

Efectos de otros medicamentos sobre VYTORIN

VYTORIN

Niacina: En un estudio de 15 adultos sanos, la administración concomitante de VYTORIN (10/20 mg al día durante 7 días) provocó un pequeño incremento en la media de las AUCs de niacina (22%) y ácido nicotinúrico (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 ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) y simvastatina ácida (35%). (Ver secciones 4.2 y 4.4).

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

Ezetimiba

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

Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva (AUC) media de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de C-LDL que se consigue al añadir VYTORIN al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción (ver sección 4.2).

Ciclosporina: en un estudio realizado con ocho pacientes a los que se había realizado un trasplante renal, 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 ezetimiba aumentó 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC medio de ezetimiba total en comparación con una población control sana, que estaba recibiendo sólo ezetimiba, de otro estudio (n = 17). En un estudio diferente, en un paciente transplantado renal con insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, se demostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total comparada con controles concurrentes que estaban recibiendo ezetimiba sola. En un estudio cruzado de dos periodos, en doce individuos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7 provocó un aumento medio del 15% en el AUC de ciclosporina (intervalo, 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 ezetimiba coadministrada en la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Está contraindicada la administración concomitante de VYTORIN con ciclosporina (ver sección 4.3).

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

Simvastatina

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

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

Ticagrelor: la coadministración de ticagrelor con simvastatina aumentó un 81% la $C_{máx}$ y un 56% el AUC de simvastatina y aumentó un 64% la $C_{máx}$ 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 rabdomiólisis asociada a la administración concomitante de simvastatina y fluconazol (ver sección 4.4).

Ciclosporina: el riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina con VYTORIN; por tanto, está contraindicado el uso con ciclosporina (ver secciones 4.3 y 4.4). Aunque no se conoce completamente el mecanismo, se ha demostrado que 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 rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol con VYTORIN; por tanto, está contraindicado el uso con danazol (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

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

Ácido fusídico: el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar 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 rabdomiólisis (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 VYTORIN se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. **Ver también sección 4.4**.

Agentes bloqueantes de los canales de calcio

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

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

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

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

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

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 (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

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 tanto, debe evitarse el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con VYTORIN.

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

Rifampicina: dado que rifampicina es un inductor potente de CYP3A4, los pacientes sometidos a tratamiento de larga duración con rifampicina (p. ej. tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de simvastatina. 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) (ver sección 4.4).

Daptomicina: El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis se puede incrementar por la administración conjunta de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., simvastatina y ezetimiba/simvastatina) y daptomicina (ver sección 4.4).

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

Anticoagulantes: en un estudio en doce adultos varones sanos, la administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, ha habido informes después de la comercialización de aumentos del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si VYTORIN se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser vigilado adecuadamente (ver sección 4.4).

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

Anticoagulantes orales: en dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes con hipercolesterolemia, 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 VYTORIN 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 VYTORIN 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.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

VYTORIN
VYTORIN está contraindicado durante el embarazo. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de VYTORIN durante el embarazo. Los estudios en animales a los que se les ha administrado el tratamiento combinado han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3).

Simvastatina
No se ha establecido la seguridad de simvastatina en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se 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, VYTORIN no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, que quieran quedarse embarazadas o que sospechen que están embarazadas. El tratamiento con VYTORIN debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se haya comprobado que la mujer no está embarazada. (Ver sección 4.3).

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

Lactancia
VYTORIN está contraindicado durante la lactancia. Los estudios en ratas han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche materna. No se sabe si los componentes activos de VYTORIN se secretan en la leche materna (ver sección 4.3).

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

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 (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad de VYTORIN (o la coadministración de ezetimiba y simvastatina equivalente a VYTORIN) en aproximadamente 12.000 pacientes participantes en ensayos clínicos.

Se observaron las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos de VYTORIN en pacientes tratados con VYTORIN (n = 2.404) y con una incidencia mayor que con placebo (n = 1.340), en pacientes tratados con VYTORIN (n = 9.595) y con una incidencia mayor que con estatinas administradas solas (n = 8.883) en estudios clínicos de ezetimiba o simvastatina, y/o comunicados en la experiencia después de la comercialización con VYTORIN, ezetimiba 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 (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100), Raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Muy raras (< 1/10.000) incluyendo casos aislados y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Sistema de clasificación de órganos Frecuencia	**Reacción adversa**
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; miastenia grave
Trastornos oculares	
Raras	visión borrosa; alteración visual
No conocida	miastenia ocular
Trastornos vasculares	
No conocida	sofoco; hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
No conocida	tos; disnea; enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 4.4)
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 (ver sección 4.4); tendinopatía, algunas veces complicada con rotura; miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM)**

Sistema de clasificación de órganos Frecuencia	**Reacción adversa**
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) (ver secciones 4.4 y 4.5).
** 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 (ver sección 4.4).

Población pediátrica
En un ensayo que incluyó pacientes adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n = 248), se observaron elevaciones de ALT y/o AST (≥3 x LSN, consecutivas) en el 3% (4 pacientes) de los pacientes en tratamiento con ezetimiba/simvastatina en comparación con el 2% (2 pacientes) en el grupo de simvastatina en monoterapia; estos 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 (ver sección 5.1), realizado en 18.144 pacientes tratados con VYTORIN 10/40 mg (n = 9.067; de los cuales al 6% se les incrementó la dosis a VYTORIN 10/80 mg) o con simvastatina 40 mg (n = 9.077; de los cuales al 27% se les incrementó la dosis a simvastatina 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante una mediana de seguimiento de 6,0 años. La tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue del 10,6% en los pacientes tratados con VYTORIN y del 10,1% en los pacientes tratados con simvastatina. La incidencia de miopatía fue del 0,2% con VYTORIN 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 o dos valores consecutivos de CPK ≥ 5 y < 10 x LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1% con VYTORIN 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, dos 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 VYTORIN y del 2,3% con simvastatina. (Ver sección 4.4). Se comunicaron efectos adversos relacionados con la vesícula biliar en el 3,1% de los pacientes tratados con VYTORIN y en el 3,5% de los que recibieron simvastatina. La incidencia de hospitalizaciones por colecistectomía fue del 1,5% en ambos grupos de tratamiento. Durante el estudio se diagnosticaron casos de cáncer (definidos como nuevos casos de cáncer) en el 9,4% frente al 9,5%, respectivamente.

Pacientes con insuficiencia renal crónica
En el Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (ver sección 5.1), que incluyó a más de 9.000 pacientes tratados con VYTORIN 10/20 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 VYTORIN, 9,8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue del 0,2% en pacientes tratados con VYTORIN y del 0,1% en pacientes tratados con placebo. Las elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3x LSN) se produjeron en el 0,7% de los pacientes tratados con VYTORIN en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con placebo. (Ver sección 4.4). En este ensayo, no hubo aumentos clínicamente significativos en la incidencia de acontecimientos adversos pre-especificados, incluyendo cáncer (9,4 % para VYTORIN, 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 VYTORIN. 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. (Ver sección 4.4).

Se observaron elevaciones clínicamente importantes de CK (≥10 x LSN) en un 0,2% de los pacientes tratados con VYTORIN.

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

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

- Alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas
- Disfunción sexual
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/l, el IMC> 30 kg/m^2, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

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

4.9 Sobredosis

VYTORIN
En caso de producirse sobredosis, deben emplearse medidas sintomáticas y de soporte. La coadministración de ezetimiba (1.000 mg/kg) y simvastatina (1.000 mg/kg) fue bien tolerada en estudios de toxicidad oral aguda en ratones y ratas. En estos animales no se observaron signos clínicos de toxicidad. La DL_{50} oral estimada para ambas especies fue de ezetimiba $\geq$1.000 mg/kg/simvastatina $\geq$1.000 mg/kg.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

VYTORIN (ezetimiba/simvastatina) es un hipolipemiante que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y esteroles vegetales relacionados e inhibe la síntesis endógena del colesterol.

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

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

Ezetimiba 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, ezetimiba inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54%, en comparación con el placebo.

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

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 hidroxi - 3 metilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso inicial y limitante de la velocidad en la biosíntesis del colesterol.

Se ha demostrado que simvastatina reduce las concentraciones normales y elevadas del C-LDL. Las LDL se forman a partir de las proteínas de muy baja densidad (VLDL) y son catabolizadas predominantemente a través del receptor de alta afinidad LDL. El mecanismo del efecto reductor de LDL de simvastatina puede implicar tanto la reducción de la concentración del colesterol de las VLDL (C-VLDL) como la inducción del receptor de las LDL, lo que produce una disminución de la producción y un aumento del catabolismo del C-LDL. La apolipoproteína B también disminuye sustancialmente durante el tratamiento con simvastatina. Además, simvastatina aumenta moderadamente el C-HDL y reduce los TG plasmáticos. Como resultado de estos cambios, los cocientes entre C-total y C-HDL, y de C-LDL y C-HDL se reducen.

Eficacia clínica y seguridad

En estudios clínicos controlados, VYTORIN 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 VYTORIN 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 (≤ 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 (≤ 2,6 mmol/l) si habían estado recibiendo un tratamiento hipolipemiante. Se aleatorizó a todos los pacientes en una proporción de 1:1 para recibir ezetimiba/simvastatina 10/40 mg (n = 9.067) o simvastatina 40 mg (n = 9.077) y seguidos durante una mediana de 6,0 años.

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

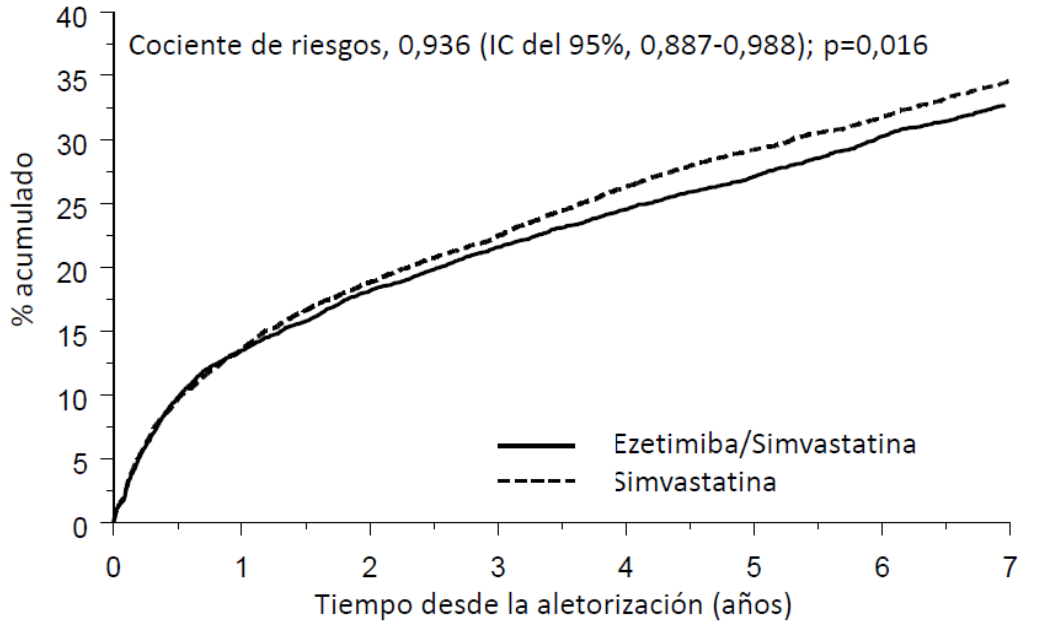
69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) en el grupo de simvastatina en monoterapia. Los valores de lípidos se determinaron generalmente en los pacientes que seguían recibiendo el tratamiento del estudio.

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 VYTORIN 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 VYTORIN (tasa de Kaplan-Meier [KM] a los 7 años del 32,72%) y en 2.742 de los 9.077 pacientes del grupo de simvastatina sola (tasa de KM a los 7 años del 34,67%). (Ver Figura 1 y Tabla 2). La tasa de mortalidad total no cambió en este grupo de pacientes de alto riesgo (ver Tabla 2).

Se observó un beneficio general en todos los tipos de accidente cerebrovascular; sin embargo hubo un pequeño aumento no significativo de la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de ezetimiba/simvastatina en comparación con el grupo de simvastatina sola (ver Tabla 2). El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con ezetimiba administrada conjuntamente con estatinas más potentes no se ha evaluado en estudios de resultados a largo plazo.

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

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



Sujetos expuestos								
Ezetimiba/Simvastatina	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatina	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabla 2
Acontecimientos cardiovasculares importantes por grupo de tratamiento en todos los pacientes aleatorizados en IMPROVE-IT

Resultado	VYTORIN 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 ezetimiba o placebo añadido al tratamiento de simvastatina que ya estaban recibiendo. Entre los pacientes tratados con simvastatina que no alcanzaron los objetivos de C-LDL marcados por la NCEP en

la determinación basal (80%), un porcentaje significativamente mayor de pacientes del grupo de ezetimiba 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 ezetimiba o placebo coadministrados con simvastatina fueron también significativamente diferentes (27% o 3%, respectivamente). Además, ezetimiba más simvastatina disminuyó significativamente el C-total, la Apo B y los TG en comparación con placebo más simvastatina.

En un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, de 24 semanas de duración, 214 pacientes con 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 ó los principios activos equivalentes a VYTORIN 10 mg/20 mg administrados conjuntamente. VYTORIN 10 mg/20 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 dos grupos de tratamiento. El tipo de tratamiento con tiazolidindiona no afectó los resultados.

La eficacia de las diferentes dosis de VYTORIN (10/10 a 10/80 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 VYTORIN y todas las dosis relevantes de simvastatina. Cuando los pacientes que recibieron todas las dosis de VYTORIN se compararon con los que recibieron todas las dosis de simvastatina, se vio que VYTORIN 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 VYTORIN sobre el C-HDL fueron similares a los efectos observados con simvastatina. Análisis posteriores demostraron que VYTORIN aumentó significativamente el C-HDL comparado con placebo.

Tabla 3
Respuesta de VYTORIN 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 VYTORIN)[c]	353	-38	-53	+8	-28
Datos combinados (Todas las dosis de simvastatina)[c]	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimiba10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
VYTORIN 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 hipolipemiante
[c] Dosis agrupadas de VYTORIN (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 VYTORIN 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 ezetimiba 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 ezetimiba/simvastatina 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 seis segmentos de la carótida, no difirió de forma significativa (p = 0,29) entre los dos grupos de tratamiento, determinado por ecografía modelo B. Con ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg o con simvastatina 80 mg sola, el grosor de la íntima media aumentó 0,0111 mm y 0,0058 mm, respectivamente, durante los 2 años de duración del ensayo (grosor medio basal de la íntima media 0,68 mm y 0,69 mm respectivamente).

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

VYTORIN contiene simvastatina. En dos 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 dos grupos en el transcurso del estudio fue de 0,35 ± 0,01 mmol/l. Los perfiles de seguridad fueron similares entre los dos grupos de tratamiento, salvo que la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 1,0% 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 de edad (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 ezetimiba 10 mg co-administrada con simvastatina (10, 20 o 40 mg) o simvastatina sola (10, 20 o 40 mg) durante 6 semanas, a ezetimiba co-administrada con 40 mg de simvastatina o 40 mg de simvastatina sola durante las 27 semanas siguientes y, de forma abierta, a ezetimiba co-administrada con simvastatina (10, 20 o 40 mg) durante las 20 semanas siguientes.

En la semana 6, ezetimiba 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 ezetimiba 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 ezetimiba co-administrada con dosis de simvastatina superiores a 40 mg al día en pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad. No se ha estudiado la eficacia a largo plazo del tratamiento con ezetimiba en pacientes menores de 17 años para reducir la morbimortalidad en la edad adulta.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con VYTORIN en los diferentes grupos de la población pediátrica en hipercolesterolemia, (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH)
Se llevó a cabo un estudio doble ciego, aleatorizado, de 12 semanas en pacientes con 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 ezetimiba y simvastatina equivalente a VYTORIN (10 mg/40 mg y 10 mg/80 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 ezetimiba y simvastatina equivalente a VYTORIN (10 mg/80 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 multi-nacional, 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 VYTORIN 10/20 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 m^2. 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 VYTORIN 10/20 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 cardiaca, accidente cerebrovascular o cualquier procedimiento de revascularización), sólo en aquellos pacientes inicialmente aleatorizados a los grupos de VYTORIN (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 VYTORIN (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 VYTORIN redujo significativamente el riesgo de acontecimientos vasculares importantes (749 pacientes con acontecimientos en el grupo placebo vs. a 639 en el grupo de VYTORIN) con una reducción del riesgo relativo del 16 % (p=0,001).

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

Los componentes individuales de acontecimientos vasculares importantes en todos los pacientes aleatorizados se presentan en la Tabla 4. VYTORIN redujo significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular y de cualquier revascularización, con diferencias numéricas no significativas a favor de VYTORIN en el caso de infarto de miocardio no mortal y muerte cardiaca.

Tabla 4
Acontecimientos vasculares importantes por grupo de tratamiento en todos los pacientes aleatorizados en SHARP[a]

Resultado	VYTORIN 10/20 (n = 4.650)	Placebo (n = 4.620)	Índice de riesgo (IC del 95%)	Valor de p
Acontecimientos vasculares importantes	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Infarto de miocardio no mortal	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Muerte cardiaca	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 VYTORIN 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 VYTORIN fue menor entre los pacientes con un menor nivel basal de C-LDL (<2,5 mmol/l) y en pacientes en diálisis al principio del estudio que en otros pacientes, y las reducciones del riesgo correspondientes en estos dos grupos se atenuaron.

Estenosis aórtica
El Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS) fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo con una 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 ezetimiba 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 cardiaca 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, ezetimiba/simvastatina 10/40 mg no redujo significativamente el riesgo de acontecimientos cardiovasculares importantes. La consecuencia principal se produjo en 333 pacientes (35,3%) en el grupo de ezetimiba/simvastatina y en 355 pacientes (38,2%) en el grupo placebo (razón de riesgo en el grupo ezetimiba/simvastatina, 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 ezetimiba/simvastatina 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 ezetimiba/simvastatina (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 ezetimiba/simvastatina (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 ezetimiba/simvastatina frente a 439 en el grupo placebo) no difirió. Además, en el estudio IMPROVE-IT, el número total de pacientes con cualquier tipo nuevo de cáncer (853 en el grupo de ezetimiba/simvastatina frente a 863 en el grupo de simvastatina) no difirió significativamente y, por tanto, los resultados del estudio SEAS no pudieron ser confirmados por SHARP o IMPROVE-IT.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción
VYTORIN
VYTORIN es bioequivalente a la administración conjunta de ezetimiba y simvastatina.

Ezetimiba
Después de la administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y es conjugado intensamente a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas medias máximas ($C_{máx}$) se produjeron en el plazo de 1 a 2 horas en el caso de ezetimiba-glucurónido y de 4 a 12 horas en el de ezetimiba. La biodisponibilidad absoluta de ezetimiba no puede determinarse ya que el compuesto es prácticamente insoluble en el medio acuoso adecuado para inyección.

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

Simvastatina
Se 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.

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

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

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

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

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.

Eliminación
Ezetimiba
Tras la administración oral de ezetimiba marcado con C^{14} (20 mg) a humanos, ezetimiba total supuso aproximadamente un 93% de la radiactividad total en el plasma. Aproximadamente un 78% y un 11% de la radiactividad administrada se recuperaron en las heces y la orina, respectivamente, durante un periodo de recogida de 10 días. Después de 48 horas, no hubo niveles detectables de radiactividad en el plasma.

Simvastatina
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.

Poblaciones especiales
Población pediátrica
La absorción y el metabolismo de ezetimiba son similares en niños y adolescentes (10 a 18 años) y adultos. Basándose en ezetimiba total, no hay diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica menor de 10 años. La experiencia

clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HoFH, hipercolesterolemia familiar heterocigota o sitosterolemia. (Ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada
Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba 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 ancianos y jóvenes tratados con ezetimiba (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática
Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el AUC medio de ezetimiba total aumentó en aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5 ó 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 ezetimiba 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 ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child-Pugh >9), no se recomienda el uso de ezetimiba en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

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

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

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

Polimorfismo del gen SLCO1B1
Los portadores del alelo c.521T > C del gen SLCO1B1 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) en 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 SLCO1B1 existe riesgo de una mayor exposición a simvastatina ácida, que puede conducir a un mayor riesgo de rabdomiólisis (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

VYTORIN
En estudios de coadministración de ezetimiba y simvastatina, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los que se suelen asociar con las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solas. Esto se atribuye a las interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas después de la administración conjunta. En los

estudios clínicos no se produjeron estas interacciones. Las miopatías se produjeron en ratas solamente después de la exposición a dosis que eran varias veces más altas que la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel del AUC para simvastatina y 1.800 veces el nivel del AUC para el metabolito activo). No hubo indicios de que la coadministración de ezetimiba afectase al potencial miotóxico de simvastatina.

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

La coadministración de ezetimiba y simvastatina no fue teratógena en ratas. En hembras de conejo gestantes se observó un número reducido de deformidades esqueléticas (vértebras caudales fundidas, número reducido de vértebras caudales).

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

Ezetimiba

Los estudios animales sobre la toxicidad crónica de ezetimiba no identificaron órganos diana para los efectos tóxicos. En perros tratados durante cuatro semanas con ezetimiba (≥ 0,03 mg/kg/día), la concentración de colesterol en la bilis se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año en perros que recibieron dosis de hasta 300 mg/kg/día no se observó aumento de la incidencia de colelitiasis ni otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la importancia de estos datos en seres humanos. No puede descartarse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

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

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

Simvastatina

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidroxianisol butilado
Ácido cítrico monohidrato
Croscarmelosa de sodio
Hipromelosa
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Galato de propilo

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Blíster: Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad y la luz.
Frascos: Mantener los frascos perfectamente cerrados para protegerlo de la humedad y la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

VYTORIN 10 mg/20 mg y 10 mg/40 mg

Frascos de HDPE blanco, con precintos de inducción de lámina de aluminio, cierres de polipropileno blancos a prueba de niños y desecante de gel de sílice, conteniendo 100 comprimidos.

VYTORIN 10 mg/20 mg

Blísteres de presión de policlorotrifloroetileno/PVC opaco, sellados a una lámina de aluminio recubierta de vinilo en envases de 90 comprimidos.

Blísteres de presión de policlorotrifloroetileno/PVC opaco, sellados a una lámina de aluminio recubierta de vinilo en envases de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 ó 300 comprimidos.

Blísteres de presión de dosis unitaria de policlorotrifloroetileno/PVC opaco, sellados a una lámina de aluminio recubierta de vinilo en envases de 30, 50, 100 ó 300 comprimidos.

VYTORIN 10 mg/40 mg
Blísteres de presión de policlorotrifloroetileno/PVC opaco, sellados a una lámina de aluminio recubierta de vinilo en envases de 90 comprimidos.

Blísteres de presión de policlorotrifloroetileno/PVC opaco, sellados a una lámina de aluminio recubierta de vinilo en envases de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, envase múltiple de 98 (2 estuches de 49), 100 ó 300 comprimidos.

Blísteres de presión de dosis unitaria de policlorotrifloroetileno/PVC opaco, sellados a una lámina de aluminio recubierta de vinilo en envases de 30, 50, 100 ó 300 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Organon Salud, S.L.
Paseo de la Castellana, 77
28046 Madrid
España
Tel.: 915911279

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

VYTORIN 10 mg/20 mg comprimidos: 66.571
VYTORIN 10 mg/40 mg comprimidos: 66.570

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

VYTORIN 10 mg/20 mg comprimidos: 1/febrero/2005
VYTORIN 10 mg/40 mg comprimidos: 31/mayo/2005

Fecha de la última renovación: 24/mayo/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2023

PRECIOS:

VYTORIN 10 mg/20 mg comprimidos: P.V.L.: 20,96 €. P.V.P.: 31,46 €. P.V.P (IVA 7,5%): 32,72 €.
VYTORIN 10 mg/40 mg comprimidos: P.V.L.: 20,96 €. P.V.P.: 31,46 €. P.V.P (IVA 7,5%): 32,72 €.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN, DISPENSACIÓN Y PRESTACIÓN:

Medicamento financiado por el S.N.S.