

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ezetrol 10 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 10 mg de ezetimiba.

2.2.1 Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 55 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula, con un grosor de aproximadamente 2,60 mm y grabado con “414” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia primaria

Ezetrol, administrado concomitantemente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina), está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar), que no están controlados adecuadamente con una estatina sola.

Ezetrol en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera.

Prevención de acontecimientos cardiovasculares

Ezetrol 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) cuando se añade a un tratamiento en curso con estatina o cuando se inicia un tratamiento junto con una estatina.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)

Ezetrol, administrado concomitantemente con una estatina, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con HFHo. Los pacientes podrán recibir también otros tratamientos complementarios (por ejemplo, aféresis de las LDL).

Sitosterolemia homocigótica (Fitosterolemia)

Ezetrol está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con sitosterolemia familiar homocigótica.

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Posología

El paciente deberá seguir una dieta hipolipemiente adecuada, con la que debería continuar durante el tratamiento con Ezetrol.

La vía de administración es oral. La dosis recomendada es un comprimido de Ezetrol 10 mg al día. Ezetrol puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Cuando Ezetrol se añade a una estatina, debe continuarse con la administración de la estatina a la dosis de inicio habitual de la misma, o bien continuar con la dosis más alta previamente establecida. En cualquier caso, deben consultarse las instrucciones posológicas de la estatina.

Uso en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA

Para conseguir una reducción incremental de los eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA, Ezetrol 10 mg puede administrarse con una estatina que tenga un beneficio cardiovascular demostrado.

Administración con secuestrantes de ácidos biliares

Ezetrol deberá tomarse al menos 2 horas antes ó 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Niños y adolescentes de 6 años o mayores: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba en niños de 6 a 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Cuando Ezetrol se administra junto con una estatina en niños, deben consultarse las instrucciones posológicas de la estatina.

Niños menores de 6 años: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba en niños menores de 6 años. No se dispone de datos.

Pacientes con deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis de Ezetrol en pacientes con deterioro hepático leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con Ezetrol en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh > 9) (ver secciones 4.4 y 5.2.)

Pacientes con alteración renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración renal (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

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

Cuando Ezetrol se administre junto con una estatina, debe consultarse la Ficha Técnica del medicamento asociado.

La administración de Ezetrol junto con una estatina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

La administración de Ezetrol junto con una estatina está contraindicada en pacientes con hepatopatía activa o elevaciones persistentes y de origen desconocido de las transaminasas séricas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando Ezetrol se administra junto con una estatina, debe consultarse la Ficha Técnica del medicamento.

Enzimas hepáticas

En ensayos clínicos controlados en los que se administró Ezetrol junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x límite superior normal [LSN]). Cuando se administre Ezetrol junto a una estatina, deben realizarse pruebas de función hepática al inicio del tratamiento y seguir las recomendaciones de la estatina a este respecto (ver sección 4.8.)

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

En un ensayo clínico controlado en el que más de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron aleatorizados para recibir Ezetrol 10 mg en combinación con simvastatina 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 del 0,7% para Ezetrol en combinación con simvastatina y del 0,6 % para placebo (ver sección 4.8).

Sistema músculoesquelético

En la experiencia post-comercialización con Ezetrol, se han comunicado casos de miopatía y rhabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rhabdomiólisis tomaban una estatina concomitantemente con Ezetrol. Sin embargo, se han comunicado muy raramente casos de rhabdomiólisis con Ezetrol en monoterapia y muy raramente con la adición de Ezetrol a otros fármacos que aumentan el riesgo de rhabdomiólisis. Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por un nivel de la creatinina fosfoquinasa (CPK) > 10 veces el límite superior normal, Ezetrol, cualquier estatina y cualquiera de estos otros fármacos que el paciente esté tomando concomitantemente deben interrumpirse inmediatamente. Todos los pacientes que empiecen el tratamiento con Ezetrol deben ser advertidos del riesgo de miopatía y que deben informar rápidamente si aparece dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular sin causa aparente (ver sección 4.8).

En el estudio IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA fueron aleatorizados para recibir ezetimiba/simvastatina 10/40 mg al día (n=9.067) o simvastatina 40 mg al día (n=9.077). Con una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue del 0,2% para ezetimiba/simvastatina y del 0,1% para simvastatina. La miopatía se definió como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK ≥ 10 x LSN o dos valores consecutivos de CPK ≥ 5 y < 10 x LSN. La incidencia de rhabdomiólisis fue del 0,1% para ezetimiba/simvastatina y del 0,2% para simvastatina, definiéndose rhabdomiólisis como debilidad o dolor

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

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

Pacientes con deterioro hepático

Dado que no se conocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en los pacientes con deterioro hepático moderado o grave, no se recomienda la administración de Ezetrol (ver sección 5.2).

Población pediátrica

En un ensayo clínico controlado con placebo de 12 semanas se han evaluado la eficacia y seguridad de Ezetrol en pacientes entre 6 y 10 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar. En este grupo de edad, no se han estudiado los efectos de ezetimiba en periodos de tratamiento superiores a 12 semanas (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).

No se ha estudiado Ezetrol en pacientes menores de 6 años de edad (ver secciones 4.2 y 4.8).

La eficacia y seguridad de Ezetrol, administrado junto con simvastatina en pacientes entre 10 y 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, han sido evaluadas en un ensayo clínico en chicos adolescentes (escala de Tanner II o superior) y chicas con al menos un año transcurrido desde su primera menstruación.

En este estudio controlado y limitado, generalmente no hubo ningún efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en los chicos y chicas adolescentes y ningún efecto en la duración del ciclo menstrual en las chicas. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto de ezetimiba sobre el crecimiento y la maduración sexual en periodos de tratamiento superiores a 33 semanas (ver secciones 4.2 y 4.8).

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de la administración de Ezetrol junto con dosis de simvastatina superiores a 40 mg al día en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años de edad.

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de la administración de Ezetrol junto con simvastatina en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad (ver secciones 4.2 y 4.8).

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

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ezetrol cuando se administra junto con fibratos.

Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo Ezetrol y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse (ver secciones 4.5 y 4.8).

Ciclosporina

Se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento con Ezetrol en pacientes que reciben ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo Ezetrol y ciclosporina (ver sección 4.5).

Anticoagulantes

Si se añade Ezetrol a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente (ver sección 4.5).

Excipientes

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinil estradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida o midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimiba cuando se administraron concomitantemente.

Antiácidos

La administración simultánea de antiácidos redujo la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante.

Colestiramina

La administración simultánea de colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (ABC) de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55 %. Es posible que el incremento en la reducción de C-LDL que se produciría al añadir Ezetrol a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción (ver sección 4.2).

Fibratos

En pacientes que están recibiendo Ezetrol y fenofibrato, los médicos deben conocer el posible riesgo de colelitiasis y enfermedad de la vesícula biliar (ver secciones 4.4 y 4.8).

Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo Ezetrol y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse (ver sección 4.8).

La administración concomitante con fenofibrato o genfibrozilo aumenta la concentración total de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces respectivamente).

No se ha estudiado la coadministración de Ezetrol con otros fibratos.

Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colelitiasis. En estudios en animales, algunas veces ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero no en todas las especies (ver sección 5.3). No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de Ezetrol.

Estatinas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes cuando ezetimiba se administró junto con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

Ciclosporina

En un estudio, la administración de una dosis única de 10 mg de Ezetrol a ocho pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min y en tratamiento estable con ciclosporina, produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) del área bajo la curva (ABC) media para ezetimiba total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n=17) que estaba recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio diferente, se encontró en un paciente con trasplante renal y alteración renal grave que recibía ciclosporina y otros medicamentos, una exposición a ezetimiba total 12 veces superior a la encontrada en sujetos control que estaban recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio cruzado de 2 periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días y una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7, resultó en un aumento medio del 15 % en el ABC de ciclosporina (intervalo del 10 % de descenso al 51 % de aumento), en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de ezetimiba y ciclosporina sobre la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con Ezetrol en pacientes que reciben ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo Ezetrol y ciclosporina (ver sección 4.4).

Anticoagulantes

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

4.5.1 Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Ezetrol administrado junto con una estatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.3). En estos casos, debe consultarse la Ficha Técnica de la estatina.

4.6.1 Embarazo

Sólo se debe administrar Ezetrol a mujeres embarazadas si es claramente necesario. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Ezetrol durante el embarazo. Los estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia no han demostrado efectos lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

4.6.2 Lactancia

No se debe utilizar Ezetrol durante la lactancia. Los estudios en ratas han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche materna. Se desconoce si ezetimiba se elimina en la leche materna.

4.6.3 Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, al conducir vehículos o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han comunicado casos de mareo.

4.8 Reacciones adversas

Tabla de reacciones adversas (ensayos clínicos y experiencia post-autorización)

En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de Ezetrol al día en monoterapia a 2.396 pacientes, con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas eran por lo general leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre Ezetrol y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre Ezetrol y placebo.

Ezetrol administrado en monoterapia o coadministrado con una estatina:

Se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Ezetrol (n=2.396) con una incidencia superior a placebo (n=1.159) o en pacientes tratados con Ezetrol coadministrado con una estatina (n=11.308) con una incidencia superior a los tratados con una estatina sola (n=9.361). Las reacciones adversas post-comercialización procedían de notificaciones de Ezetrol administrado solo o con una estatina.

Se definen las frecuencias como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Monoterapia con Ezetrol		
Clasificación órgano sistema	Reacciones adversas	Frecuencia
Exploraciones complementarias	aumento de la ALT y/o AST; aumento de la CPK en sangre; aumento de la gamma-glutamyltransferasa; análisis de función hepática anormal	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal; diarrea; flatulencia	Frecuente
	dispepsia; reflujo gastroesofágico; náusea	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia; espasmos musculares; cervicalgia	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	apetito disminuido	Poco frecuente
Trastornos vasculares	acaloramiento; hipertensión	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga	Frecuente
	dolor torácico, dolor	Poco frecuente
Reacciones adversas adicionales con Ezetrol coadministrado con una estatina		
Clasificación órgano sistema	Reacciones adversas	Frecuencia
Exploraciones complementarias	aumento de la ALT y/o AST	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	Frecuente
	parestesia	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	boca seca; gastritis	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido	prurito; erupción urticaria	Poco frecuente

subcutáneo		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia	Frecuente
	dolor de espalda; pérdida de fuerza muscular; dolor en una extremidad	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia; edema periférico	Poco frecuente
Experiencia post-comercialización (con o sin una estatina)		
Clasificación órgano sistema	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	trombocitopenia	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	mareo; parestesia	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	No conocida
Trastornos gastrointestinales	pancreatitis; estreñimiento	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	eritema multiforme	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia; miopatía/rabdomiólisis (ver sección 4.4)	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria, anafilaxia y angioedema	No conocida
Trastornos hepato biliares	hepatitis; colelitiasis; colecistitis	No conocida
Trastornos psiquiátricos	depresión	No conocida

Ezetrol coadministrado con fenofibrato

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal (frecuente).

En un estudio multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados durante 12 semanas y 576 durante 1 año. En este estudio, 172 pacientes tratados con Ezetrol y fenofibrato completaron las 12 semanas de tratamiento y 230 pacientes tratados con Ezetrol y fenofibrato (incluyendo 109 que recibieron Ezetrol solo durante las primeras 12 semanas) completaron 1 año de tratamiento. Este estudio no fue diseñado para comparar grupos de tratamiento por acontecimientos poco frecuentes. Las tasas de incidencia (IC 95%) para elevaciones clínicamente importantes ($> 3 \times$ LSN, consecutivas) en las transaminasas séricas fueron 4,5 % (1,9; 8,8) y 2,7 % (1,2; 5,4) para fenofibrato en monoterapia y Ezetrol administrado concomitantemente con fenofibrato, respectivamente, ajustadas por exposición al tratamiento. Las tasas de incidencias correspondientes a colecistectomía fueron 0,6 % (0,0; 3,1) y 1,7 % (0,6; 4,0) para fenofibrato en monoterapia y Ezetrol administrado concomitantemente con fenofibrato, respectivamente (ver secciones 4.4 y 4.5).

Pacientes pediátricos (entre 6 y 17 años de edad)

En un estudio incluyendo pacientes pediátricos (de 6 a 10 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar (n=138), se observaron elevaciones de ALT y/o AST (≥ 3 x LSN, consecutivas) en el 1,1% (1 paciente) de los pacientes tratados con ezetimiba en comparación con el 0% en el grupo placebo. No hubo elevaciones de la CPK (≥ 10 x LSN). No se notificaron casos de miopatía.

En un estudio distinto realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n=248), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST (≥ 3 x LSN, consecutivas) en el 3% (4 pacientes) en el grupo que tomaba ezetimiba/simvastatina en comparación con el 2% (2 pacientes) en el grupo que tomaba simvastatina sola; estas cifras fueron respectivamente 2% (2 pacientes) y 0% para la elevación de la CPK (≥ 10 x LSN). No se notificaron casos de miopatía.

Estos estudios no eran adecuados para la comparación de reacciones adversas raras.

Pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA

En el estudio IMPROVE-IT (ver sección 5.1), realizado en 18.144 pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina 10/40 mg (n=9.067; de los cuales al 6% se les incrementó la dosis a ezetimiba/simvastatina 10/80 mg) o con simvastatina 40 mg (n=9.077; de los cuales al 27% se les incrementó la dosis a simvastatina 80 mg), los perfiles de seguridad fueron similares durante una mediana de seguimiento de 6,0 años. La tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue del 10,6% en los pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina y del 10,1% en los pacientes tratados con simvastatina. La incidencia de miopatía fue del 0,2% con ezetimiba/simvastatina y del 0,1% con simvastatina. La miopatía se definió como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK ≥ 10 x LSN o dos valores consecutivos de CPK ≥ 5 y < 10 x LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1% con ezetimiba/simvastatina y del 0,2% con simvastatina, definiéndose rabdomiólisis como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK ≥ 10 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 ezetimiba/simvastatina y del 2,3% con simvastatina. (Ver sección 4.4). Se comunicaron efectos adversos relacionados con la vesícula biliar en el 3,1% de los pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina y en el 3,5% de los que recibieron simvastatina. La incidencia de hospitalizaciones por colecistectomía fue del 1,5% en ambos grupos de tratamiento. Durante el estudio se diagnosticaron casos de cáncer (definidos como nuevos casos de cáncer) en el 9,4% frente al 9,5%, respectivamente.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

En el estudio “*Study of Heart and Renal Protection*” (SHARP) (ver sección 5.1), que incluyó a más de 9.000 pacientes tratados con una combinación a dosis fija de Ezetrol 10 mg con simvastatina 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. Las tasas de interrupciones del tratamiento debidas a acontecimientos adversos fueron comparables (10,4% en pacientes tratados con Ezetrol en combinación con simvastatina, 9,8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue del 0,2% en pacientes tratados con Ezetrol en combinación con simvastatina y del 0,1% en pacientes tratados con placebo. Las elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3 x LSN) se produjeron en el 0,7% de los pacientes tratados con Ezetrol en combinación con simvastatina, en comparación con el 0,6% de pacientes tratados con placebo. (Ver sección 4.4). En este ensayo, no hubo aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de acontecimientos adversos pre-especificados, incluyendo cáncer (9,4% con Ezetrol en combinación con simvastatina, 9,5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de cálculos biliares o pancreatitis.

Valores de laboratorio:

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST ≥ 3 x LSN, consecutivas) fue similar con Ezetrol (0,5 %) y con placebo (0,3 %). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con Ezetrol junto con una estatina fue del 1,3% y del 0,4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo (ver sección 4.4.)

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK > 10 x LSN en 4 de 1.674 (0,2 %) pacientes a los que se les administró Ezetrol solo frente a 1 de 786 (0,1 %) pacientes a los que se les administró placebo y de 1 de 917 (0,1 %) pacientes a los que se les administró Ezetrol y una estatina frente a 4 de 929 (0,4 %) pacientes a los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a Ezetrol en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola) (ver sección 4.4).

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

En ensayos clínicos, la administración de ezetimiba a 15 sujetos sanos a dosis de 50 mg/día durante 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue generalmente bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad tras dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba en la rata y el ratón y dosis de 3.000 mg/kg en el perro.

Se han comunicado unos pocos casos de sobredosis con Ezetrol; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas comunicadas no han sido graves. En caso de sobredosis, deberán instaurarse medidas sintomáticas y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos que modifican los lípidos, código ATC: C10A X09

5.1.1 Mecanismo de acción

Ezetrol pertenece a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Ezetrol es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes hipocolesterolemiantes (por ejemplo, estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y estanoles de origen vegetal). 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 fitoesteroides.

Ezetimiba se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol

en el hígado y estos diferentes mecanismos juntos proporcionan una reducción complementaria del colesterol. En un ensayo clínico de 2 semanas de duración en el que se incluyeron 18 pacientes con hipercolesterolemia, Ezetrol inhibió la absorción intestinal de colesterol en un 54 % en comparación con placebo.

5.1.2 Efectos farmacodinámicos

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba para inhibir la absorción de colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción de [¹⁴C]-colesterol sin mostrar efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL. La administración de Ezetrol con una estatina es eficaz para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA.

5.1.3 Eficacia clínica y seguridad

En ensayos clínicos controlados, Ezetrol tanto en monoterapia como administrado junto con una estatina, redujo significativamente el colesterol total (C-total), el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), la apolipoproteína B (Apo B) y los triglicéridos (TG) y aumentó el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia.

Hipercolesterolemia primaria

En un estudio doble ciego y controlado con placebo de 8 semanas de duración, se aleatorizaron 769 pacientes con hipercolesterolemia que ya estaban con una estatina en monoterapia y que no habían alcanzado el objetivo de C-LDL (2,6 a 4,1 mmol/l [100 a 160 mg/dl] dependiendo de las características basales) señalado por el “*National Cholesterol Education Program*” (NCEP), a 10 mg de Ezetrol o placebo, además de continuar recibiendo la estatina.

Entre los pacientes tratados con una estatina que no habían alcanzado el objetivo de C-LDL al inicio del estudio (~82 %), un porcentaje significativamente superior de pacientes aleatorizados a Ezetrol alcanzaron el objetivo de C-LDL en la evaluación final del estudio, en comparación con el porcentaje de pacientes aleatorizados a placebo, 72% y 19%, respectivamente. Las reducciones correspondientes de C-LDL fueron significativamente diferentes (25% y 4% para Ezetrol frente a placebo, respectivamente). Además, Ezetrol, añadido al tratamiento previo con una estatina, disminuyó significativamente los valores de C-total, Apo B y TG y elevó los de C-HDL, en comparación con placebo. Ezetrol o placebo añadidos al tratamiento con una estatina redujeron la mediana de la proteína C reactiva un 10 % ó 0 % frente al basal, respectivamente.

En dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, con 1.719 pacientes con hipercolesterolemia primaria y de 12 semanas de duración, Ezetrol a dosis de 10 mg redujo significativamente los niveles de C-total (13%), C-LDL (19%), Apo B (14%) y TG (8%) y aumentó los niveles de C-HDL (3%) en comparación con placebo. Además, Ezetrol no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de las vitaminas liposolubles A, D y E, no modificó el tiempo de protrombina y, como otros fármacos hipolipemiantes, no afectó a la producción de hormonas esteroideas por la corteza suprarrenal.

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 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 significativamente más 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.

Población pediátrica

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, 138 pacientes (59 chicos y 79 chicas), de 6 a 10 años de edad (edad media de 8,3 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar con niveles basales de C-LDL entre 3,74 y 9,92 mmol/l fueron aleatorizados a Ezetrol 10 mg o placebo durante 12 semanas.

En la semana 12, Ezetrol redujo significativamente el C-total (-21% frente a 0%), el C-LDL (-28% frente a -1%), Apo-B (-22% frente a -1%) y el colesterol no-HDL (-26% frente a 0%) comparado con placebo. Los resultados de los dos grupos de tratamiento fueron similares para TG y C-HDL (-6% frente a +8% y +2% frente a +1%, respectivamente).

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado de 142 chicos (escala de Tanner II o superior) y 106 chicas postmenárgicas, de entre 10 y 17 años de edad (media de edad de 14,2 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) y con niveles basales de C-LDL entre 4,1 y 10,4 mmol/l, fueron aleatorizados a Ezetrol 10 mg administrado junto con simvastatina (10, 20 o 40 mg) o simvastatina (10, 20 o 40 mg) en monoterapia durante 6 semanas, a Ezetrol administrado junto con 40 mg de simvastatina o 40 mg de simvastatina en monoterapia durante las siguientes 27 semanas y, más tarde, a Ezetrol administrado de forma abierta con simvastatina (10 mg, 20 mg o 40 mg) durante 20 semanas.

A la semana 6, Ezetrol administrado junto con simvastatina (a todas las dosis) redujo significativamente el C-total (38% frente a 26%), el C-LDL (49% frente a 34%), Apo B (39% frente a 27%) y el colesterol no-HDL (47% frente a 33%) en comparación con la administración de simvastatina en monoterapia (a todas las dosis). Para los dos grupos de tratamiento, los resultados fueron similares para TG y C-HDL (-17% frente a -12% y +7% frente a +6%, respectivamente). A la semana 33, los resultados fueron coherentes con los obtenidos a la semana 6 y significativamente más pacientes que tomaron Ezetrol y 40 mg de simvastatina (62%) alcanzaron el objetivo ideal del NECP AAP ($< 2,8$ mmol/L [110 mg/dL]) para el C-LDL en comparación con los que tomaron 40 mg de simvastatina (25%). A la semana 53, el final de la extensión abierta, se mantenían los efectos en los parámetros lipídicos.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Ezetrol administrado junto con una dosis de simvastatina por encima de 40 mg al día en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años de edad. No se ha estudiado la eficacia y seguridad de la administración de Ezetrol junto con simvastatina en pacientes pediátricos menores de 10

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

Prevención de acontecimientos cardiovasculares

El estudio IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con control activo realizado en 18.144 pacientes reclutados en los 10 días siguientes a una hospitalización por un síndrome coronario agudo (SCA; infarto agudo de miocardio [IM] o angina inestable [AI]). Los pacientes tenían un C-LDL de ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l) en el momento en que presentaron el SCA si no habían estado tomando un tratamiento hipolipemiante o de ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) si habían estado recibiendo un tratamiento hipolipemiante. Se aleatorizó a todos los pacientes en una proporción de 1:1 para recibir ezetimiba/simvastatina 10/40 mg (n=9.067) o simvastatina 40 mg (n=9.077) y seguidos durante una mediana de 6,0 años.

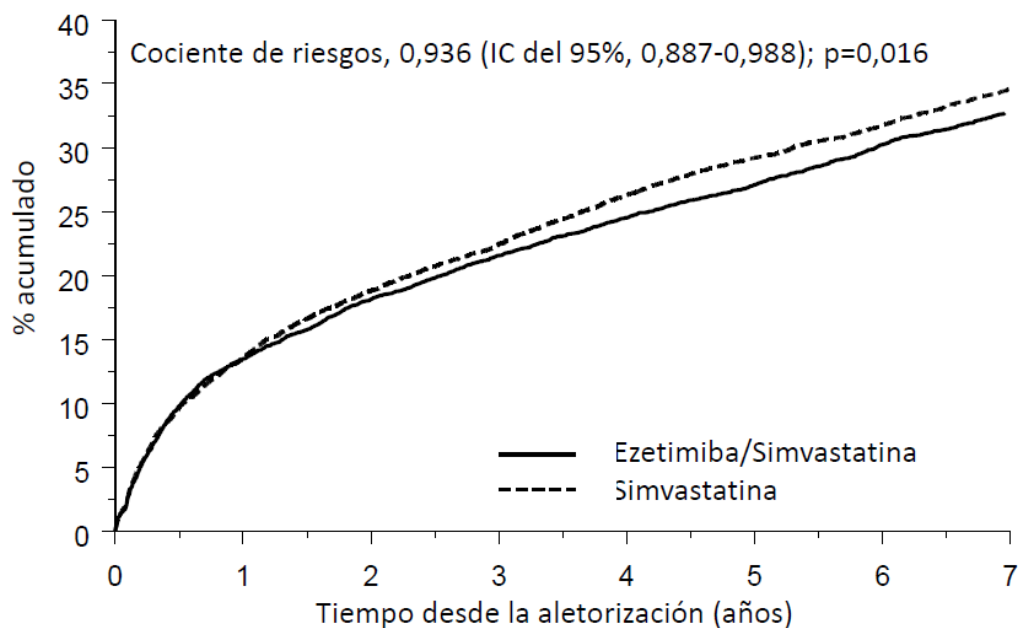
La edad media de los pacientes era de 63,6 años; el 76% eran varones, el 84% eran de raza blanca y el 27% eran diabéticos. El valor medio de C-LDL en el momento que los pacientes presentaron el acontecimiento para ser admitidos en el estudio era de 80 mg/dl (2,1 mmol/l) en los que recibían tratamiento hipolipemiante (n=6.390) y de 101 mg/dl (2,6 mmol/l) en los que no habían recibido tratamiento hipolipemiante previo (n=11.594). Antes de la hospitalización por el acontecimiento de SCA, el 34% de los pacientes recibían tratamiento con estatinas. Al cabo de un año, el C-LDL medio en los pacientes que seguían en tratamiento era de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) en el grupo de ezetimiba/simvastatina y de 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) en el grupo de simvastatina en monoterapia. Los valores de lípidos se determinaron generalmente en los pacientes que seguían recibiendo el tratamiento del estudio.

El criterio de valoración principal fue una combinación de muerte cardiovascular, acontecimientos coronarios importantes (definidos como IM no mortal, AI documentada que requirió hospitalización o cualquier procedimiento de revascularización coronaria realizado al menos 30 días después de la asignación del tratamiento aleatorizado) y accidente cerebrovascular no mortal. El estudio demostró que el tratamiento con ezetimiba, cuando se añade a simvastatina, proporcionó un beneficio mayor en la reducción del criterio de valoración principal compuesto de muerte cardiovascular, acontecimientos coronarios importantes y accidente cerebrovascular no mortal que el tratamiento con simvastatina sola (reducción del riesgo relativo del 6,4%, p=0,016). El criterio de valoración principal se produjo en 2.572 de los 9.067 pacientes del grupo de ezetimiba/simvastatina (tasa de Kaplan-Meier [KM] a los 7 años del 32,72%) y en 2.742 de los 9.077 pacientes del grupo de simvastatina sola (tasa de KM a los 7 años del 34,67%). (Ver Figura 1 y Tabla 1). Cabe esperar que este beneficio incremental para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares sea similar con la administración conjunta de otras estatinas. La tasa de mortalidad total no cambió en este grupo de pacientes de alto riesgo (ver Tabla 1).

Se observó un beneficio general en todos los tipos de accidente cerebrovascular; sin embargo hubo un pequeño aumento no significativo de la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de ezetimiba/simvastatina en comparación con el grupo de simvastatina sola (ver Tabla 1). El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con ezetimiba administrada conjuntamente con estatinas más potentes no se ha evaluado en estudios de resultados a largo plazo.

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

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



Sujetos expuestos		0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimiba/Simvastatina	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906	
Simvastatina	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857	

Tabla 1
Acontecimientos cardiovasculares importantes por grupo de tratamiento en todos los pacientes aleatorizados en IMPROVE-IT

Resultado	Ezetimiba/simvastatina 10/40 mg ^a (N=9.067)		Simvastatina 40 mg ^b (N=9.077)		Cociente de riesgo (IC del 95%)	Valor de p
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Criterio de valoración principal compuesto de eficacia						
(muerte cardiovascular, acontecimientos coronarios importantes y accidente cerebrovascular no mortal)	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Criterios de valoración secundarios compuestos de eficacia						
Muerte por CC, IM no mortal, revascularización coronaria urgente después de 30 días	1.322	17,52%	1.448	18,88%	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
Acontecimientos coronarios importantes, accidente cerebrovascular no mortal, muerte (todas las causas)	3.089	38,65%	3.246	40,25%	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
Muerte cardiovascular, IM no mortal, angina inestable que requiere hospitalización, cualquier revascularización, accidente cerebrovascular no mortal	2.716	34,49%	2.869	36,20%	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Componentes del criterio de valoración principal compuesto y criterios de valoración de eficacia seleccionados (primera aparición de un evento específico en cualquier momento)						
Muerte cardiovascular	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997

Episodio coronario importante:						
IM no mortal	945	12,77%	1.083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angina inestable que requiere hospitalización	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Revascularización coronaria después de 30 días	1.690	21,84%	1.793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Accidente cerebrovascular no mortal	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Todos los IM (mortales y no mortales)	977	13,13%	1.118	14,82%	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Accidente cerebrovascular no hemorrágico ^d	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Accidente cerebrovascular hemorrágico	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Muerte por cualquier causa	1.215	15,36%	1.231	15,28%	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

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

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

^c estimación de Kaplan-Meier a 7 años.

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

Prevención de Acontecimientos Vasculares Importantes en la Enfermedad 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 una combinación a dosis fijas de Ezetrol 10 mg con simvastatina 20 mg 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 26,5 ml/min/1,73 m². No hubo criterio de entrada por lípidos. El C-LDL medio inicial 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% con Ezetrol 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg.

La comparación primaria del protocolo especificado del SHARP fue el análisis por intención de tratar "acontecimientos vasculares importantes" (definido como IM no mortal o muerte cardiaca, accidente cerebrovascular o cualquier procedimiento de revascularización) sólo en aquellos pacientes inicialmente aleatorizados a los grupos de Ezetrol en combinación con simvastatina (n=4.193) o placebo (n=4.191). Los análisis secundarios incluyeron la misma combinación analizada para la cohorte completa aleatorizada (al principio del estudio o en el año 1) para Ezetrol en combinación con simvastatina (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 Ezetrol en combinación con simvastatina redujo significativamente el riesgo de acontecimientos vasculares importantes (749 pacientes con acontecimientos en el grupo placebo frente a 639 en el grupo de Ezetrol en combinación con simvastatina) con una reducción del riesgo relativo del 16% (p=0,001).

Sin embargo, el diseño de este estudio no tuvo en consideración una contribución separada de la eficacia del componente 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 2. Ezetrol en combinación con simvastatina redujo significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular y de cualquier revascularización, con diferencias numéricas no significativas a favor de Ezetrol en combinación con simvastatina en infarto de miocardio no mortal y muerte cardíaca.

Tabla 2
Acontecimientos vasculares importantes por grupo de tratamiento
en todos los pacientes aleatorizados en SHARP^a

<u>Resultado</u>	<u>Ezetrol 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg (N=4.650)</u>	<u>Placebo (N=4.620)</u>	<u>Índice de riesgo (IC del 95%)</u>	<u>Valor de p</u>
Acontecimientos vasculares importantes	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
IM no mortal	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Muerte cardíaca	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Cualquier accidente cerebrovascular	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Accidente cerebrovascular no hemorrágico	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Accidente cerebrovascular hemorrágico	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Cualquier revascularización	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Acontecimientos ateroscleróticos importantes (AAI) ^b	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^aAnálisis de intención de tratar en todos los pacientes de SHARP aleatorizados a Ezetrol en combinación con simvastatina o placebo, tanto a nivel inicial como en el año 1.

^bAAI; definidos como la combinación de IM no mortal, muerte coronaria, accidente cerebrovascular no hemorrágico o cualquier revascularización.

La reducción absoluta en el C-LDL alcanzada con Ezetrol en combinación con simvastatina fue menor entre los pacientes con un nivel inicial menor 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.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)

Un estudio aleatorizado, doble ciego y de 12 semanas de duración incluyó a 50 pacientes con diagnóstico clínico y/o genotípico de HFHo que estaban recibiendo atorvastatina o simvastatina (40 mg) con o sin aféresis de LDL concomitante. Ezetrol, administrado concomitantemente con atorvastatina (40 u 80 mg) o

simvastatina (40 u 80 mg), redujo significativamente el C-LDL en un 15% en comparación con el aumento de la dosis de la monoterapia de simvastatina o atorvastatina desde 40 a 80 mg.

Sitosterolemia homocigótica (fitosterolemia)

En un ensayo, doble ciego y controlado con placebo de 8 semanas de duración, se aleatorizaron 37 pacientes con sitosterolemia homocigótica a Ezetrol 10 mg (n=30) o placebo (n=7). Algunos pacientes recibían además otros tratamientos (p. ej., estatinas, resinas). Ezetrol redujo significativamente los dos esteroides vegetales principales, sitosterol y campesterol, un 21 % y 24 % frente al basal, respectivamente. Se desconocen los efectos sobre la morbilidad y la mortalidad en esta población al disminuir el sitosterol.

Estenosis aórtica

El estudio SEAS (“*Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis*”) fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo con una mediana de duración de 4,4 años realizado en 1.873 pacientes con estenosis aórtica (EA) asintomática, documentada por la velocidad del flujo del pico aórtico medida por Doppler 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 la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir placebo o ezetimiba 10 mg junto con simvastatina 40 mg al día.

El criterio principal de valoración fue la combinación de acontecimientos cardiovasculares importantes, que constan de muerte cardiovascular, cirugía de reemplazo de válvula aórtica, insuficiencia cardíaca congestiva debida a 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. Los eventos contenidos en el objetivo primario se presentaron 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 realizó 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 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 lo tanto, los resultados del estudio SEAS no pudieron ser confirmados por SHARP o IMPROVE-IT.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

5.2.1 Absorción

Tras su administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente conjugada con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). La media de las concentraciones máximas plasmáticas (C_{max}) tiene lugar entre 1 y 2 horas en el caso de ezetimiba-glucurónido y entre 4 y 12 horas en el caso de ezetimiba. No pudo determinarse la biodisponibilidad absoluta de ezetimiba, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos adecuados

para inyección.

La administración concomitante de alimentos (comidas con/sin alto contenido en grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimiba en su administración en forma de comprimidos de 10 mg de Ezetrol. Ezetrol puede administrarse con o sin alimentos.

5.2.2 Distribución

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

5.2.3 Metabolismo o Biotransformación

Ezetimiba se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónidos (una reacción de fase II), con excreción biliar posterior. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). Ezetimiba y el complejo ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en plasma, representando aproximadamente del 10 al 20 % y del 80 al 90 % del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como el complejo ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una importante recirculación enterohepática. La semivida de ezetimiba y del complejo ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

5.2.4 Eliminación

Tras la administración oral de ezetimiba marcada con C¹⁴ (20 mg) a voluntarios, ezetimiba total supuso aproximadamente el 93 % de la radioactividad total en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radioactividad administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente, a lo largo de los 10 días del periodo de recogida de muestras. A las 48 horas ya no había niveles de radioactividad detectables en plasma.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Las farmacocinéticas de ezetimiba son similares en niños (de 6 años de edad o mayores) y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 6 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HFHo, HFH o sitosterolemia.

Pacientes de edad avanzada

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son unas dos veces más altas en las personas de edad avanzada (≥ 65 años) que en las jóvenes (18 a 45 años). Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los sujetos de edad avanzada y en los jóvenes tratados con Ezetrol. Por tanto, no se precisan ajustes de dosis en ancianos.

Deterioro hepático

Tras una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el valor medio del ABC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con deterioro hepático leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6) en comparación con los sujetos sanos. En un estudio en pacientes con deterioro hepático moderado (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) con administración repetida durante 14 días (10 mg al día), el valor

medio del ABC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con deterioro hepático leve. Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (puntuación de Child-Pugh > 9), no se recomienda Ezetrol en estos pacientes (ver sección 4.4).

Alteración renal

Tras la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con alteración renal grave (n=8; CrCl medio ≤ 30 ml/min/1,73 m²), el valor medio del ABC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n=9). No se consideró que este resultado fuera clínicamente importante. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con alteración renal.

En este estudio, otro paciente (sometido a trasplante renal y en tratamiento con múltiples medicamentos, entre ellos ciclosporina) presentó un aumento de la exposición a ezetimiba total de 12 veces.

Sexo

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente más altas (aproximadamente 20 %) en las mujeres que en los hombres. Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los hombres y las mujeres tratados con Ezetrol. Por tanto, no se necesita ajustes de dosis en función del sexo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios en animales sobre toxicidad crónica de ezetimiba no identificaron órganos diana para efectos tóxicos. En perros tratados con ezetimiba ($\geq 0,03$ mg/kg/día) durante cuatro semanas, la concentración de colesterol en bilis en la vesícula se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año de duración en perros a los que se administraron dosis de hasta 300 mg/kg/día, la incidencia de coleditiasis no aumentó ni se observaron otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la relevancia de estos datos para los humanos. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de Ezetrol.

En estudios en los que se administró ezetimiba junto a estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente aquellos que se asocian típicamente a las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento solo con estatinas. Esto se atribuye a interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el tratamiento concomitante. No se produjeron tales interacciones en los estudios clínicos. Se produjeron miopatías en ratas sólo después de la exposición a dosis que fueron varias veces superiores a la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel de ABC para estatinas y de 500 a 2.000 veces el nivel de ABC para los metabolitos activos).

En una serie de ensayos “*in vivo*” e “*in vitro*” no se observó que ezetimiba tuviera potencial genotóxico ni cuando se administró sola ni junto con estatinas. Los resultados de los estudios de carcinogenicidad con ezetimiba fueron negativos.

Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de la rata macho o hembra, ni fue teratógena en la rata o el conejo, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba atravesó la barrera placentaria en la rata y la coneja gestante tratadas a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día. La administración concomitante de ezetimiba y estatinas no produjo teratogenicidad en la rata. En conejas gestantes, se observó un pequeño número de deformidades esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, reducción del número de vértebras caudales). La administración concomitante de ezetimiba y lovastatina produjo efectos embrioletales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Croscarmelosa sódica
Lactosa monohidrato
Estearato magnésico
Celulosa microcristalina
Povidona (K29-32)
Laurilsulfato sódico

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Blísters: Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Frascos: Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters despegables unidos de policlorotrifluoretileno/PVC transparentes sellados a lámina de aluminio recubierta de vinilo, con fondo de papel y poliéster, en envases con 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ó 300 comprimidos.

Blísters para presionar de policlorotrifluoretileno/PVC transparentes sellados a lámina de aluminio recubierta de vinilo en envases de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 ó 300 comprimidos.

Blísters unidos para presionar de policlorotrifluoretileno/PVC transparentes sellados a lámina de aluminio en envases de 50, 100 ó 300 comprimidos.

Frascos de HDPE con tapón de polipropileno, conteniendo 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
UK-Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.376

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

Fecha de la primera autorización:

28 de abril de 2003

Fecha de la última renovación:

13 de mayo de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2016