

FORMULA: Cada Tableta Recubierta contiene:

Simvastatina 20 mg
Ezetimiba 10 mg
Excipientes, c.s.

INDICACIONES:

Hipercolesterolemia: Sivas está indicado como tratamiento coadyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia (familiar y no familiar heterocigótica) primaria o hiperlipidemia mixta donde el uso de un producto de combinación es apropiada:

- En los pacientes no controlados adecuadamente con una estatina sola.
 - En los pacientes ya tratados con una estatina y ezetimiba.
- La Simvastatina (20-40 mg) ha demostrado que reduce la frecuencia de eventos cardiovasculares. El beneficio de la ezetimiba en la morbilidad y mortalidad cardiovasculares aún no ha sido demostrada.
- Está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta, en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes incluidos.
- Embarazo y lactancia.
- 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) (por eje., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (por eje. Nelfinavir), bocoprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen cobistat).
- Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol.
- En pacientes con HoFH, administración concomitante de lomitapida con dosis superiores a 10/ 40 mg de ezetimiba/simvastatina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: 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.

Este medicamento contiene simvastatina. Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, provoca ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, debilidad 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.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes que toman ezetimiba/simvastatina 10/80 mg, comparado con otros tratamientos basados en estatinas con eficacia similar para disminuir el C-LDL. Por tanto, la dosis de ezetimiba/simvastatina 10/80 mg solo debe utilizarse en pacientes con hipercolesterolemia grave y con un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos de tratamiento con dosis más bajas y cuando los beneficios clínicos esperados superan a los riesgos potenciales. En pacientes que toman ezetimiba/simvastatina 10/80 mg para los que se requiere un medicamento con el que interacciona, debe utilizarse una dosis menor de ezetimiba/simvastatina o un tratamiento alternativo basado en estatinas con menor potencial de interacciones farmacológicas.

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 mayor a C del gen SLC01B1.

Los pacientes portadores del alelo c.521T menor a C del gen SLC01B1, que codifica una proteína OATP1B1 menos activa, tienen una mayor exposición sistémica de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía relacionado con dosis altas (80 mg) de simvastatina es 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) 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) 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 (mayor a 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 ezetimiba/simvastatina, o a los que se les incrementa la dosis de ezetimiba/simvastatina, 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 mayor a 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 este medicamento) en pacientes que hayan padecido previamente trastornos musculares con un fibrato o una estatina o una estatina. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados (mayor a 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 ezetimiba/simvastatina, se deben determinar las concentraciones de CK. Si en ausencia de ejercicio extenuante se encuentra que estos niveles están significativamente elevados (mayor a 5 x LSN), se deberá interrumpir el tratamiento.

Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, aunque las concentraciones de CK sean menor a 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 (NMNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la NMNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina. Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK se normalizan, se puede reiniciar el tratamiento con ezetimiba/simvastatina 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 incrementa hasta 80 mg de simvastatina. Se recomiendan determinaciones periódicas de los niveles de CK ya que pueden ser útiles en la identificación de casos subclínicos de miopatía.

Los pacientes que toman ezetimiba/simvastatina, especialmente dosis elevadas de ezetimiba/simvastatina, concomitantemente con otros medicamentos clasificados por tener un efecto inhibitorio moderado sobre la CYP3A4, pueden tener un riesgo elevado de miopatía. Cuando se administra ezetimiba/simvastatina 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. difluzetil se recomienda una dosis máxima de ezetimiba/simvastatina 10/20 mg.

Simvastatina es un sustrato de la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP, por sus siglas en ingles), que es un transportador de eflujo. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de BCRP (por 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 ezetimiba/simvastatina no debe exceder los 10 mg/20 mg al día en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que contienen elbasvir y grazoprevir.

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de ezetimiba/simvastatina 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 ezetimiba/simvastatina con gemfibrozilo y no se recomienda el uso concomitante con otros fibratos.

Enzimas hepáticas: En ensayos controlados con pacientes que estaban recibiendo ezetimiba y simvastatina conjuntamente, se observaron elevaciones consecutivas de transaminasas (mayor a 3 x LSN).

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con ezetimiba/simvastatina y posteriormente cuando este indicado desde el punto de vista clínico. En los pacientes en los que la dosis se incrementa 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 (por eje., cada seis meses) durante el primer año de tratamiento. Debe prestarse especial atención a los pacientes que presentan 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/rabdomiolisis).

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 ezetimiba/simvastatina, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reiniciar el tratamiento con ezetimiba/simvastatina.

Ezetimiba/simvastatina 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 ezetimiba/simvastatina en estos pacientes.

Diabetes mellitus: Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia que requieran cuidados diabéticos.

Este riesgo, sin embargo, es 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 mayor a 30 Kg/m², triglicéridos aumentados, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las guías nacionales.

Población pediátrica: Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de ezetimiba coadministrador con simvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigoto en un ensayo clínico controlado en varones adolescentes (en estadio II de miopatía). No obstante, no hay ninguna garantía de que dicha monitorización pueda prevenir la miopatía.

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

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

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta significativamente con el uso concomitante de ezetimiba/simvastatina con inhibidores potentes de la CYP3A4 (tales como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (por eje, Nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodona y medicamentos que contienen ciclosporina) así como con ciclosporina, danazol y gemfibrozil. Esta contraindicación el uso de estos medicamentos.

Debido a que este medicamento contiene simvastatina, el riesgo de miopatía y rabdomiolisis también aumenta con el uso concomitante de ciertas dosis de ezetimiba/simvastatina con otros fibratos, dosis hipolipemiantes (mayor a 1 g/día) de niacina o con el uso concomitante de amiodarona, amiodipino, verapamil o diliazem. El riesgo de miopatía puede aumentar con la administración concomitante de ácido fúlsido y ezetimiba/simvastatina. Para pacientes con HoFH, el riesgo puede aumentar con el uso concomitante de lomitapida con ezetimiba/simvastatina.

En consecuencia, el uso concomitante de ezetimiba/simvastatina con inhibidores de la CYP3A4 como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (por eje, Nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contienen ciclosporina esta contraindicado. Si el tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, debe suspenderse el tratamiento con ezetimiba/simvastatina mientras dure el tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa).

Además, se debe tener precaución cuando se combina ezetimiba/simvastatina con otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4, como fluconazol, verapamil, diliazem. Debe evitarse el consumo concomitante de zumo de pomelo y ezetimiba/simvastatina.

Simvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fúlsido o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento con ácido fúlsido. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fúlsido. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fúlsido sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fúlsido. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fúlsido y estatinas en combinación. Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente 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 fúlsido. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fúlsido sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de ezetimiba/simvastatina y ácido fúlsido solo debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Debe evitarse el uso combinado de ezetimiba/simvastatina a dosis mas 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.

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

Debe evitarse el uso combinado de ezetimiba/simvastatina a dosis mas elevadas de 10/20 mg al día con amiodarona, amiodipino, verapamil o diliazem. En pacientes con HoFH, debe evitarse el uso combinado de ezetimiba/simvastatina a dosis mas elevadas de 10/40 mg al día con lomitapida.

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.

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.

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

Enfermedad pulmonar intersticial: Con algunas estatinas, incluyendo simvastatina, se han comunicado casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento de larga duración. Las características que aparecen pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud en general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial debe interrumpirse el tratamiento con ezetimiba/simvastatina.

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

EFFECTOS SECUNDARIOS: Las incidencias indicadas para las siguientes reacciones adversas se reportaron con la administración de Ezetimiba/Simvastatina. Las reacciones adversas que se producen con la administración de cualquiera de ezetimiba o simvastatina se pueden encontrar en sus respectivas monografías.

Sistema Nervioso Central: Dolor de cabeza (6%); depresión, mareos, pérdida de memoria, parestesia, neuropatía periférica.

Dermatológicas: alopecia, eritema multiforme, prurito, cambios en la piel (por ejemplo, cambios en el cabello/uñas, decoloración, la sequedad, nódulos).

Gastrointestinal: Diarrea (3%); colestistis, colelitiasis, náuseas, pancreatitis, vómitos (post-comercialización).

Hematológicas: Anemia, trombocitopenia.

Hipersensibilidad: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria), síndrome de hipersensibilidad (incluyendo 1 o más de los siguientes: anafilaxia, angioedema, artralgia, artritis, astenia, escalofríos, dermatomiositis, disnea, eosinofilia, eritema multiforme, sedimentación globular aumento de la tarifa, fiebre, enrojecimiento, anemia hemolítica, leucopenia, síndrome de lupus eritematoso, malestar general, fotosensibilidad, polimialgia reumática, anticuerpos antinucleares positivos, púrpura, síndrome de Steven-Johnson, diez, trombocitopenia, urticaria, vasculitis).

Pulmonar: infección del tracto respiratorio superior (4%); enfermedad pulmonar intersticial.

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

DOSIS Y MODO DE EMPLEO:

Hipercolesterolemia primaria: Adultos: iniciar con ezetimiba 10 mg/simvastatina 10 mg, o ezetimiba 10 mg/simvastatina 20 mg, una vez al día por la noche. Los niveles de lípidos pueden analizarse y la dosis ajustarse después de 2 o más semanas. Para los pacientes que requieren una gran reducción (más de 55%) en el C-LDL, la terapia puede iniciarse con ezetimiba 10 mg / simvastatina 40 mg, una vez al día por la noche. Los pacientes que no puedan alcanzar su meta de LDL-C utilizando la dosis de ezetimiba 10 mg/simvastatina 40 mg, no deben ser llevados a la dosis de ezetimiba 10 mg/simvastatina 80 mg, sino que deben ser colocados en tratamiento alternativo de disminución de LDL-C.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica: Adultos: ezetimiba 10 mg/simvastatina 40 mg una vez al día por la noche. Usese como adyuvante a otros tratamientos hipolipemiantes.

En deterioro de la función renal: En pacientes con insuficiencia renal grave no iniciar tratamiento a menos que el paciente ya haya tolerado el tratamiento con simvastatina a una dosis de 5 mg o mayor.

PRESENTACION:

Caja x 30 Tabletas Recubiertas, Caja x 28 Tabletas Recubiertas, Caja x 15 Tabletas Recubiertas, Caja x 14 Tabletas Recubiertas, Caja x 7 Tabletas Recubiertas, Caja x 10 Tabletas Recubiertas, Muestra Médica, Caja x 5 Tabletas Recubiertas, Muestra Médica.

RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO:

Almacenar a una temperatura no mayor de 30°C. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Venta con Receta Médica

Producto Centroamericano Fabricado en El Salvador por **Laboratorios FARDEL**
Propiedad de Guardado S.A. de C.V.

