

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película
Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película
Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de ezetimiba y 10 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato).

Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de ezetimiba y 20 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato).

Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de ezetimiba y 40 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato).

Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de ezetimiba y 80 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato).

Excipientes con efectos conocido:

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg/10 mg contiene 2,74 mg de lactosa.

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg/20 mg contiene 3,76 mg de lactosa.

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg/40 mg contiene 5,81 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película blancos, redondos, biconvexos, con un diámetro de 8,1 mm aproximadamente.

Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película blancos, ovalados, biconvexos, con un tamaño de 11,6 x 7,1 mm aproximadamente.

Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película blancos, con forma de cápsula, biconvexos, con un tamaño de 16,1 x 6,1 mm aproximadamente.

Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película amarillos, oblongos, biconvexos, con un tamaño de 19,1 x 7,6 mm aproximadamente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

Ezetimiba/Atorvastatina como tratamiento complementario a la dieta, está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigota y homocigota familiar y no familiar) o hiperlipidemia mixta ya controlada con atorvastatina y ezetimiba administradas simultáneamente en las mismas dosis, pero como medicamentos separados.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Ezetimiba/Atorvastatina es de 1 comprimido al día.

La dosis máxima recomendada de Ezetimiba/Atorvastatina es 10 mg/80 mg al día.

El paciente debe seguir una dieta adecuada de reducción de lípidos y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Ezetimiba/Atorvastatina.

Ezetimiba/Atorvastatina no es adecuado para la terapia inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, sólo debe hacerse con los monocomponentes y después de ajustar las dosis, es posible cambiar a la combinación de dosis fija apropiada.

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ezetimiba/Atorvastatina en niños y adolescentes (ver sección 5.1). No se dispone de datos.

Pacientes con insuficiencia hepática

Ezetimiba/Atorvastatina no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child Pugh ≥ 7 , ver secciones 4.4 y 5.2). Ezetimiba/Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

No se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Coadministración con secuestrantes de ácidos biliares

La administración de Ezetimiba/Atorvastatina debe producirse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Coadministración con otros medicamentos

En los pacientes que toman concomitantemente con atorvastatina los antivirales para la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus, la dosis de atorvastatina no debe exceder de 20 mg/día (ver secciones 4.4 y 4.5).

No está recomendado el uso de Ezetimiba/Atorvastatina en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina (ver secciones 4.4 y 4.5).

Forma de administración

Ezetimiba/Atorvastatina se administra por vía oral. El comprimido debe ser ingerido con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua).

Ezetimiba/Atorvastatina se puede administrar como una dosis única en cualquier momento del día (pero preferiblemente siempre a la misma hora), con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

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

El tratamiento con Ezetimiba/Atorvastatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia, así como en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados (ver sección 4.6).

Ezetimiba/Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas séricas que superen en 3 veces el límite superior de normalidad (LSN) y está contraindicado en pacientes tratados con los antivirales glecaprevir/pibrentasvir para la hepatitis C.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Miopatía/rabdomiólisis

En la experiencia poscomercialización 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 medicamentos que se sabe que están asociados a un alto riesgo de rabdomiólisis.

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina fosfoquinasa (CPK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad [LSN]), mioglobulinemia y mioglobulinuria que puede producir insuficiencia renal. Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas, incluyendo atorvastatina. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina, anticuerpo anti-HMG CoA reductasa positivo y mejora con agentes inmunosupresores.

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). Ezetimiba/Atorvastatina Teva 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.

Antes del tratamiento

Ezetimiba/Atorvastatina se debe recetar con precaución en pacientes con factores de predisposición a la rabdomiólisis. Antes del inicio del tratamiento, se deberá medir el nivel de CPK en las siguientes situaciones:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- antecedentes de enfermedad hepática y/o en caso de consumo excesivo de alcohol
- en pacientes de edad avanzada (>70 años), se deberá valorar la necesidad de realizar esta medición, de acuerdo con la presencia de otros factores de predisposición a la rabdomiólisis
- situaciones en las que se pueda producir un aumento de sus concentraciones plasmáticas, como interacciones (ver sección 4.5) y poblaciones especiales, incluidas subpoblaciones genéticas (ver sección 5.2).

En tales circunstancias, se debe considerar el riesgo del tratamiento con respecto al posible beneficio, y se recomienda monitorización clínica.

Si los niveles basales de CPK están significativamente elevados (> 5 veces LSN), no se debe iniciar el tratamiento.

Medición de la creatina fosfocinasa

La creatina fosfocinasa (CPK) no se deberá medir después de un ejercicio físico intenso o en presencia de alguna causa alternativa plausible de aumento de CPK, puesto que esto dificulta la interpretación del valor obtenido. Si los niveles basales de CPK se encuentran elevados de forma significativa (>5 veces LSN), estos se deberán volver a medir a los 5-7 días para confirmar los resultados.

Monitorización durante el tratamiento

- Se debe indicar a los pacientes que comuniquen inmediatamente los dolores, calambres o debilidad muscular que experimenten, sobre todo si vienen acompañados de malestar general o fiebre o si los signos y síntomas musculares persisten después de interrumpir el tratamiento con ezetimiba/atorvastatina.
- Si tales síntomas aparecen mientras el paciente esté recibiendo tratamiento con ezetimiba/atorvastatina, se deberán medir sus niveles de CPK. Si resultan estar significativamente elevados (>5 veces LSN), se debe interrumpir el tratamiento.
- Si los síntomas musculares son graves y provocan molestias diarias, incluso si los niveles de CPK se encuentran elevados ≤ 5 veces LSN, se deberá considerar la suspensión del tratamiento.
- Si los síntomas se solventan y los valores de CPK se normalizan, entonces se puede considerar la reintroducción de ezetimiba/atorvastatina o la introducción de otro medicamento que contenga una estatina, a la dosis más baja y con estrecha monitorización.
- se debe suspender el tratamiento con ezetimiba/atorvastatina si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CPK (>10 veces LSN), o en caso de que se diagnostique o sospeche una rabdomiólisis.

Tratamiento simultáneo con otros medicamentos

A consecuencia del componente atorvastatina de ezetimiba/atorvastatina, el riesgo de rabdomiólisis se incrementa cuando atorvastatina es administrado de forma simultánea con determinados medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de atorvastatina, tales como los inhibidores potentes de CYP3A4 o proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir y ciertos inhibidores de la proteasa del VIH, entre ellos ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía también se puede ver incrementado con el uso simultáneo de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibrótico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (p.e., boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Si es posible, se deberán considerar tratamientos alternativos (que no interaccionan) en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta de estos medicamentos con ezetimiba/atorvastatina, se deberá valorar cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento simultáneo. Cuando los pacientes reciben medicamentos que aumentan la concentración plasmática de atorvastatina, se recomienda el uso de una dosis máxima de ezetimiba/atorvastatina menor. Asimismo, en el caso de los inhibidores potentes de CYP3A4, se deberá valorar una dosis inicial menor de ezetimiba/atorvastatina y se recomienda un seguimiento clínico adecuado de estos pacientes (ver sección 4.5).

Ezetimiba/atorvastatina 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 ezetimiba/atorvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Enzimas hepáticas

En ensayos controlados de coadministración en pacientes tratados con ezetimiba y una estatina, se han observado sucesivas elevaciones de las transaminasas (≥ 3 veces el límite superior de normalidad [LSN]) (ver sección 4.8).

Se deben realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente con carácter periódico. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas que sugieran un daño hepático deberán someterse a pruebas de función hepática. Los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas deberán ser controlados hasta que la(s) anomalía(s) se resuelva(n). Si persiste un aumento de las transaminasas mayor de 3 veces el LSN, se recomienda la reducción de la dosis de ezetimiba/atorvastatina o su retirada.

Ezetimiba/atorvastatina se debe usar con precaución en pacientes que consuman grandes cantidades de alcohol y/o presenten antecedentes de enfermedad hepática.

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/atorvastatina (ver sección 5.2).

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba administrada con fibratos; por tanto, no se recomienda la administración conjunta de ezetimiba/atorvastatina y fibratos (ver sección 4.5).

Ciclosporina

Se deberá tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimiba/atorvastatina en el caso de tratamiento con ciclosporina. Se deberán monitorizar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes que reciben ezetimiba/atorvastatina y ciclosporina (ver sección 4.5).

Anticoagulantes

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

Prevención del ictus por reducción agresiva de los niveles de colesterol (SPARCL)

En un análisis retrospectivo de los subtipos de ictus en pacientes sin cardiopatía coronaria (CC) que habían experimentado un ictus reciente o un ataque isquémico transitorio (AIT) se observó una mayor incidencia de ictus hemorrágico en pacientes que habían iniciado con 80 mg de atorvastatina en comparación con placebo. El aumento del riesgo se notó especialmente en pacientes con antecedentes de ictus hemorrágico o infarto lacunar en el momento de incorporarse al estudio. En el caso de estos pacientes, el balance entre los riesgos y beneficios del tratamiento con atorvastatina 80 mg es incierto, y se debe valorar cuidadosamente el riesgo potencial de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento (ver sección 5.1).

Enfermedad pulmonar intersticial

Con algunas estatinas, se han comunicado casos excepcionales 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 estatinas.

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, se compensa con la reducción del riesgo vascular asociado a las estatinas, por tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos aumentados, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las guías nacionales.

Ezetimiba/Atorvastatina Teva contiene lactosa

Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg y 10 mg/40 mg comprimidos contienen 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.

Ezetimiba/Atorvastatina Teva contiene sodio

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

Interacciones farmacodinámicas

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 atorvastatina 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 atorvastatina y/o las posibles alteraciones enzimáticas o de transportadores y los posibles ajustes de dosis y pautas posológicas.

Interacciones farmacocinéticas

No se ha observado una interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando ezetimiba se administró junto con atorvastatina.

Efectos de otros medicamentos sobre Ezetimiba/Atorvastatina

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 glucuronido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) que se consigue al añadir ezetimiba 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 trasplantado 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 de 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. Se deberá tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimiba/atorvastatina en el caso de tratamiento con ciclosporina. Se deberán monitorizar las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciban ezetimiba/atorvastatina y ciclosporina (ver sección 4.4).

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 consideran clínicamente significativos, no se recomienda la administración conjunta de ezetimiba/atorvastatina y fibratos.

Atorvastatina

Atorvastatina se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y del transportador 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos de OATP1B1. Atorvastatina también se identifica como un sustrato de los transportadores de eflujo P-glicoproteína (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que pueden limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 5.2). La administración concomitante de medicamentos inhibidores de CYP3A4 o proteínas transportadoras puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y aumentar el riesgo de miopatía. Este riesgo también se puede ver incrementado con la administración concomitante de atorvastatina y otros medicamentos que poseen la capacidad de inducir miopatía, como los derivados del ácido fibrótico y ezetimiba (ver secciones 4.3 y 4.4).

Inhibidores de CYP3A4

Se ha visto que los inhibidores potentes de CYP3A4 provocan un aumento notable de las concentraciones de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica incluida a continuación). Si es posible, se debe evitar la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados en el tratamiento del VHC (p.ej., elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH incluidos ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En aquellos casos en los que no se pueda evitar la coadministración de estos medicamentos con atorvastatina, se deberán considerar una dosis inicial y una dosis máxima de atorvastatina menores y se recomienda una adecuada monitorización clínica de los pacientes (ver Tabla 1).

Los inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver Tabla 1). Se ha observado un aumento del riesgo de miopatía asociado al uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción que evalúen los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de CYP3A4, y su coadministración con ezetimiba/atorvastatina puede causar un aumento de la exposición a atorvastatina. Por tanto, se deberá considerar una dosis máxima menor de ezetimiba/atorvastatina y se recomienda una adecuada monitorización clínica de los pacientes, cuando se utilice de forma simultánea con inhibidores moderados de CYP3A4. Se recomienda una monitorización clínica adecuada tras el inicio del tratamiento con el inhibidor o después del ajuste de su dosis.

Inductores del citocromo P450 3A4: la administración concomitante de atorvastatina e inductores del citocromo P450 3A4 (p. ej., efavirenz, rifampicina o hierba de San Juan) puede producir reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo dual de interacción de rifampicina (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador de captación hepático OATP1B1), se recomienda administrar al mismo tiempo atorvastatina y rifampicina, ya que la administración de atorvastatina posterior a la de rifampicina se ha asociado a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. No obstante, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en hepatocitos y si no se puede evitar la administración concomitante, los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados en relación con la eficacia.

Inhibidores de transportadores: los inhibidores de proteínas transportadoras pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Ciclosporina y letermovir son inhibidores de los transportadores implicados en la distribución de atorvastatina, es decir de OATP1B1/1B3, P-gp, y BCRP lo que conduce a un aumento en la exposición sistémica de atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores de captación en hepatocitos sobre las concentraciones de atorvastatina en estas células. Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda una reducción de la dosis y la monitorización clínica de la eficacia (ver Tabla 1).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir junto con ciclosporina (ver sección 4.4).

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco: el uso de fibratos en monoterapia se asocia ocasionalmente a acontecimientos relacionados con el músculo, incluida la rabdomiólisis. El riesgo de que aparezcan estos acontecimientos se puede ver incrementado con el uso simultáneo de derivados del ácido fibríco y atorvastatina. No se recomienda la administración conjunta de ezetimiba/atorvastatina con fibratos

Ezetimiba: el uso de ezetimiba sola se asocia a acontecimientos relacionados con el músculo, incluida la rabdomiólisis. Por tanto, el riesgo de que aparezcan estos acontecimientos puede aumentar con el uso simultáneo de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una vigilancia clínica apropiada de estos pacientes.

Colestipol: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores cuando se administró colestipol simultáneamente con atorvastatina (concentración relativa de atorvastatina: 0.74). No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando atorvastatina y colestipol se administraron conjuntamente que cuando cada medicamento se administró por separado.

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. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de atorvastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. (ver sección 4.4).

Colchicina: aunque no se hayan llevado a cabo estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han descrito casos de miopatía asociada a la administración conjunta de atorvastatina y colchicina, y se deberá tener precaución al recetar atorvastatina con colchicina.

Efectos de Ezetimiba/Atorvastatina 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.

En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida o midazolam durante la coadministración. Cimetidina, administrada conjuntamente con ezetimiba, no tuvo ningún efecto sobre la biodisponibilidad de ezetimiba.

Anticoagulantes: en un estudio con doce adultos varones sanos, la administración simultánea 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 fluidiona.

Si ezetimiba/atorvastatina se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser monitorizado adecuadamente (ver sección 4.4).

Atorvastatina

Digoxina: cuando se coadministraron dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, la concentración de digoxina en el estado estacionario aumentó levemente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.

Anticonceptivos orales: la administración conjunta de atorvastatina y un anticonceptivo oral produjo un incremento de las concentraciones plasmáticas de noretisterona y etinilestradiol.

Warfarina: en un estudio clínico con pacientes tratados de manera crónica con warfarina, la administración conjunta de 80 mg al día de atorvastatina y warfarina produjo un leve descenso de unos 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los 4 primeros días de administración, volviéndose a alcanzar valores normales durante los 15 días de inicio de tratamiento con atorvastatina.

A pesar de que únicamente se han notificado casos muy excepcionales de interacciones con anticoagulantes clínicamente significativas, se deberá determinar el tiempo de protrombina antes del inicio del tratamiento con atorvastatina en aquellos pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos, y con la suficiente frecuencia durante la fase inicial del tratamiento, con el fin de garantizar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya documentado un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina se pueden monitorizar en los intervalos recomendados habitualmente en los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se modifica la dosis de atorvastatina o si se interrumpe el tratamiento, se deberá repetir el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado a hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Tabla 1: Efecto de los medicamentos coadministrados sobre la farmacocinética de atorvastatina

| Medicamento administrado concomitantemente y régimen posológico | Atorvastatina | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---|
| | Dosis (mg) | Cambio en el AUC ^{&} | Recomendación clínica [#] |
| Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días del 14 al 21) | 40 mg el día 1, 10 mg el día 20 | 9,4 | En los casos en los que sea necesaria la coadministración con atorvastatina, no superar la dosis de 10 mg al día de atorvastatina. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes. |
| Telaprevir 750 mg cada 8 horas, 10 días | 20 mg, DU | 7,9 | |
| Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable | 10 mg QD durante 28 días | 8,7 | |
| Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días | 20 mg QD durante 4 días | 5,9 | En los casos en los que sea necesaria la coadministración con atorvastatina, se recomienda el uso de dosis de mantenimiento de atorvastatina inferiores. A dosis de atorvastatina que superen 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes |
| Claritromicina 500 mg BID, 9 días | 80 mg QD durante 8 días | 4,5 | |

| | | | |
|--|----------------------------|--------|--|
| Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumento de la dosis a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la dosis de atorvastatina | 40 mg QD durante 4 días | 3,9 | En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes. |
| Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días | 10 mg QD durante 4 días | 3,4 | |
| Itraconazol 200 mg QD, 4 días | 40 mg DU | 3,3 | |
| Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días | 10 mg QD durante 4 días | 2,5 | |
| Fosamprenavir 1.400 mg BID, 14 días | 10 mg QD durante 4 días | 2,3 | |
| Letemovir 480 mg QD, 10 días | 20 mg DU | 3,29 | La dosis de atorvastatina no debe exceder la dosis diaria de 20 mg durante la coadministración con medicamentos que contienen letermovir. |
| Nelfinavir 1.250 mg BID, 14 días | 10 mg QD durante 28 días | 1,74 | Sin recomendaciones específicas. |
| Elbasvir 50 mg QD/ Grazoprevir 200 mg QD, 13 días | 10 mg DU | 1,95 | Durante la coadministración con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir, la dosis de atorvastatina no debe exceder de una dosis de 20 mg al día. |
| Glecaprevir 400 mg QD/ Pibrentasvir 120 mg QD, 7 días | 10 mg QD durante 7 días | 8,3 | Está contraindicada la coadministración con medicamentos que contengan glecaprevir o pibrentasvir (ver sección 4.3). |
| Zumo de pomelo, 240 ml QD* | 40 mg, DU | 1,37 | No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina. |
| Diltiazem 240 mg QD, 28 días | 40 mg, DU | 1,51 | Tras el inicio o después de un ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la adecuada monitorización clínica de estos pacientes. |
| Eritromicina 500 mg QID, 7 días | 10 mg, DU | 1, 33 | Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes. |
| Amlodipino 10 mg, dosis única | 80 mg, DU | 1,18 | Sin recomendaciones específicas. |
| Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas | 10 mg QD durante 2 semanas | 1,00 | Sin recomendaciones específicas. |
| Colestipol 10 g BID, 24 semanas | 40 mg QD durante 8 semanas | 0,74** | Sin recomendaciones específicas. |

| | | | |
|---|--------------------------|------|----------------------------------|
| Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 17 días | 10 mg QD durante 15 días | 0,66 | Sin recomendaciones específicas. |
| Efavirenz 600 mg QD, 14 días | 10 mg durante 3 días | 0,59 | Sin recomendaciones específicas. |

| | | | |
|---|----------|------|---|
| Rifampina 600 mg QD, 7 días (administración concomitante) | 40 mg DU | 1,12 | Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampina, con monitorización clínica. |
| Rifampina 600 mg QD, 5 días (dosis separadas) | 40 mg DU | 0,20 | |
| Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días | 40 mg DU | 1,35 | Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes. |
| Fenofibrato 160 mg QD, 7 días | 40 mg DU | 1,03 | Se recomienda la dosis de inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes. |
| Boceprevir 800 mg TID, 7 días | 40 mg DU | 2,3 | Se recomienda el uso de una dosis inicial menor, así como la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no deberá superar una dosis diaria de 20 mg durante la coadministración con boceprevir. |

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento coadministrado más atorvastatina versus atorvastatina sola).

Ver secciones 4.4 y 4.5 para consultar su relevancia clínica.

* Contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP3A4. La toma de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo también tuvo como consecuencia una disminución del AUC del 20,4% en el caso del metabolito activo ortohidroxi. La ingesta de grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1,2 l al día durante 5 días) supuso un aumento de 2,5 veces del AUC de atorvastatina y del producto activo (atorvastatina y sus metabolitos) y un aumento de 1,3 veces de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

** Relación basada en una sola muestra tomada 8-16 h después de la dosis.

QD = una vez al día; DU = dosis única; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día

Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente

| Atorvastatina y régimen posológico | Medicamentos administrados concomitantemente | | |
|------------------------------------|--|--------------------------------|---|
| | Medicamento/Dosis (mg) | Cambio en AUC ^{&} | Recomendación clínica |
| 80 mg QD durante 10 días | Digoxina 0,25 mg QD, 20 días | 1,15 | Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitorizados adecuadamente. |
| 40 mg QD | Anticonceptivos orales QD, 2 | | Sin recomendaciones |

| | | | |
|-----------------------------|---|--------------|----------------------------------|
| durante 22 días | meses - noretindrona 1 mg - etinil estradiol 35 µg (microgramos) | 1,28 1,19 | específicas. |
| 80 mg QD durante 15 días | * Fenazona, 600 mg DU | 1,03 | Sin recomendaciones específicas. |
| 10 mg, DU | Tipranavir 500 mg BID/ ritonavir 200 mg BID, 7 días | 1,08 | Sin recomendaciones específicas. |
| 10 mg, QD durante 4 días | Fosamprenavir 1.400 mg BID, 14 días | 0,73 | Sin recomendaciones específicas. |
| 10 mg QD durante 4 días | Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días | 0,99 | Sin recomendaciones específicas. |

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento coadministrado más atorvastatina versus atorvastatina sola).

* La coadministración de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró un efecto pequeño, o indetectable, sobre el aclaramiento de fenazona.

QD = una vez al día; DU = dosis única; BID = dos veces al día.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (ver sección 4.3).

Embarazo

Ezetimiba/Atorvastatina está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba/atorvastatina durante el embarazo.

Atorvastatina

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Se ha informado raramente de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3).

El tratamiento materno con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, que es un precursor de la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y, por lo general, la suspensión de los medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo debería tener poco impacto en el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria.

Ezetimiba

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo. Los estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia no han mostrado evidencias de efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario, el nacimiento o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

Lactancia

Ezetimiba/Atorvastatina está contraindicado durante la lactancia.

Atorvastatina

Se desconoce si la atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. En ratas, la concentración plasmática de atorvastatina y sus metabolitos activos es similar a la de la leche (ver sección 5.3).

Ezetimiba

Los estudios realizados en ratas han demostrado que ezetimiba se secreta en la leche materna. Se desconoce si ezetimiba se secretan en la leche materna humana.

Fertilidad

No hay datos clinicos disponibles sobre los efectos de ezetimiba/atorvastatina en la fertilidad humana.

En los estudios en animales, atorvastatina o ezetimiba no tuvieron ningún efecto sobre la fertilidad masculina ni femenina (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ezetimiba/atorvastatina tiene un efecto inapreciable sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos.

4.8. Reacciones adversas

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias se definen 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 ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación por órganos y sistemas | Reacciones adversas | Frecuencia | | |
|---|---|-----------------|-----------------|----------------------|
| | | Atorvastatina | Ezetimiba | Ezetimiba + Estatina |
| Infecciones e infestaciones | Nasofaringitis | Frecuentes | - | - |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Trombocitopenia | Raras | No conocida* | - |
| Trastornos del sistema inmunológico | Reacciones alérgicas | Frecuentes | - | - |
| | Reacciones anafilácticas | Muy raras | - | - |
| | Hipersensibilidad, que incluye erupción, urticaria, anafilaxis y angioedema | - | No conocida* | - |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hiper glucemia | Frecuentes | - | - |
| | Hipoglucemia, aumento de peso, anorexia | Poco frecuentes | - | - |
| | Reducción del apetito | - | Poco frecuentes | - |
| Trastornos psiquiátricos | Pesadillas, insomnio | Poco frecuentes | - | - |
| | Depresión | - | No conocida* | - |
| Trastornos del | Dolor de cabeza | Frecuentes | - | Frecuentes |

| | | | | |
|---|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| sistema nervioso | Mareos | Poco frecuentes | No conocida* | - |
| | Hipoestesia, disgeusia, amnesia | Poco frecuentes | - | - |
| | Parestesia | Poco frecuentes | No conocida* | Poco frecuentes |
| | Neuropatía periférica | Raras | - | - |
| | Miastenia grave | No conocida | | |
| Trastornos oculares | Visión borrosa | Poco frecuentes | - | - |
| | Alteración visual | Raras | - | - |
| | Miastenia ocular | No conocida | | |
| Trastornos del oído y del laberinto | Tinnitus | Poco frecuentes | - | - |
| | Pérdida de la audición | Muy raras | - | - |
| Trastornos vasculares | Sofocos, hipertensión | - | Poco frecuentes | - |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Dolor faringolaríngeo, epistaxis | Frecuentes | - | - |
| | Tos | - | Poco frecuentes | - |
| | Disnea | - | No conocida* | - |
| Trastornos gastrointestinales | Flatulencia, diarrea | Frecuentes | Frecuentes | - |
| | Estreñimiento | Frecuentes | No conocida* | - |
| | Nausea, dispepsia | Frecuentes | Poco frecuentes | - |
| | Vómitos, eructos | Poco frecuentes | - | - |
| | Pancreatitis | Poco frecuentes | No conocida* | - |
| | Dolor abdominal | Poco frecuentes | Frecuentes | - |
| | Enfermedad por reflujo gastroesofágico | - | Poco frecuentes | - |
| | Boca seca, gastritis | - | - | Poco frecuentes |
| Trastornos hepatobiliares | Hepatitis | Poco frecuentes | No conocida* | - |
| | Colestasis | Raras | - | - |
| | Fallo hepático | Muy raras | - | - |
| | Colelitiasis, colecistitis | - | No conocida* | - |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Urticaria, erupción cutánea, prurito | Poco frecuentes | - | Poco frecuentes |
| | Alopecia | Poco frecuentes | - | - |
| | Edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica | Raras | - | - |

| | | | | |
|---|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Eritema multiforme | Raras | No conocida* | - |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgia, espasmos musculares | Frecuentes | Poco frecuentes | - |
| | Inflamación articular | Frecuentes | - | - |
| | Dolor en las extremidades, dolor de espalda | Frecuentes | - | Poco frecuentes |
| | Fatiga muscular | Poco frecuentes | - | - |
| | Debilidad muscular | Poco frecuentes | - | Poco frecuentes |
| | Dolor de cuello | Poco frecuentes | Poco frecuentes | - |
| | Mialgia | Frecuentes | No conocida* | Frecuentes |
| | Miositis, tendinitis (algunas veces complicada por ruptura) | Raras | - | - |
| | Miopatía necrosante mediada por inmunidad | No conocida | - | - |
| | Miopatía/rabdomiólisis; rotura muscular; | Raras | No conocida* | - |
| | Síndrome similar al lupus | Muy raras | - | - |
| | Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Ginecomastia | Muy raras | - |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Edema periférico | Poco frecuentes | - | Poco frecuentes |
| | Astenia | Poco frecuentes | No conocida* | Poco frecuentes |
| | Dolor en el pecho | Poco frecuentes | Poco frecuentes | - |
| | Cansancio | Poco frecuentes | Frecuentes | - |
| | Malestar, pirexia | Poco frecuentes | - | - |
| | Dolor | - | Poco frecuentes | - |
| Exploraciones complementarias | Prueba de función hepática anormal, aumento de la creatinina en sangre | Frecuentes | - | - |
| | Glóbulos blancos positivos en orina | Poco frecuentes | - | - |
| | La ALT y/o el AST aumentaron | - | Poco frecuentes | Frecuentes |
| | Aumento de la CPK en sangre, aumento de la gamma-glutamyltransferasa, | - | Poco frecuentes | - |

| | | | | |
|--|------------------------------------|--|--|--|
| | prueba de función hepática anormal | | | |
|--|------------------------------------|--|--|--|

* Experiencia posterior a la comercialización (con o sin estatinas)

Se han notificado los siguientes acontecimientos adversos asociados al uso de algunas estatinas:

- disfunción sexual
- depresión.
- casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamiento a largo plazo (ver sección 4.4).
- diabetes mellitus: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC >30 kg/m², aumento de los triglicéridos o antecedentes de hipertensión).

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 caso de producirse sobredosis, deben emplearse medidas sintomáticas y de soporte. Se deberán realizar pruebas de función hepática y controlar los niveles séricos de CPK.

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.

Atorvastatina

Debido a la elevada unión de atorvastatina a las proteínas plasmáticas, no se prevé que la hemodiálisis aumente significativamente el aclaramiento de atorvastatina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de varios agentes modificadores de los lípidos, código ATC: C10BA05

Mecanismo de acción

El alto nivel de colesterol plasmático se deriva de la absorción intestinal y de la síntesis endógena. Ezetimiba/Atorvastatina Teva contiene ezetimiba y atorvastatina, dos compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios.

Ezetimiba

Ezetimiba pertenece a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Ezetimiba 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 fibríco 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 fitoesteroles.

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, ezetimiba inhibió la absorción intestinal de colesterol en un 54 % en comparación con 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 C14 sin que se produjeran efectos sobre la absorción de los triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

Atorvastatina

Atorvastatina, en cambio, es un inhibidor competitivo selectivo de la biosíntesis de colesterol en el hígado. Ésta inhibe la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. En el hígado, los triglicéridos y el colesterol se incorporan a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) llamadas proteínas de transporte. Estas proteínas de transporte se liberan al plasma para la distribución del colesterol a los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y se catabolizan fundamentalmente a través del receptor de alta afinidad para las LDL.

Atorvastatina disminuye las concentraciones séricas del colesterol plasmático y de las lipoproteínas inhibiendo la biosíntesis de colesterol en el hígado, e incrementa el número de receptores hepáticos de LDL en la superficie celular para intensificar la captación y el catabolismo de LDL.

Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. Atorvastatina produce un incremento profundo y sostenido de la actividad del receptor de LDL que se añade a un cambio beneficioso en la calidad de las partículas de LDL circulantes. Atorvastatina es eficaz a la hora de reducir el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, una población que habitualmente no ha respondido a los medicamentos hipolipemiantes.

En un estudio de dosis respuesta, se ha observado que atorvastatina reduce las concentraciones de C-total (30% - 46%), C-LDL (41% - 61%), apolipoproteína B (34% - 50%) y triglicéridos (14% - 33%), al tiempo que produce aumentos variables de C-HDL y apolipoproteína A1. Estos resultados son aplicables a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, formas no familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mixta, incluidos los pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina.

El producto combinado reduce por lo tanto el colesterol total elevado (total-C), LDL-C, apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y colesterol de lipoproteína de baja densidad (no HDL-C), y aumenta el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) a través de la inhibición dual de la absorción y síntesis del colesterol.

Eficacia clínica

Hipercolesterolemia primaria

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, un total de 148 hombres y mujeres con hipercolesterolemia primaria y enfermedad coronaria (EC) fueron aleatorizados para recibir tratamiento durante 6 semanas con ezetimiba (EZE) 10 mg + atorvastatina (ATV) 10 mg (EZE + ATV; n = 72) o placebo/atorvastatina 10 mg (ATV; n = 76). La variable principal de eficacia fue el cambio porcentual medio en el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) desde el inicio hasta el punto final del estudio. A las 6 semanas, EZE + ATV proporcionó un cambio medio ajustado significativamente mayor del C-LDL desde el inicio del estudio en comparación con la monoterapia con ATV (-50,5% frente a

-36,5%; $p < 0,0001$), lo que equivale a una reducción adicional del 14,1% (CI del 95%: -17,90, -10,19) del C-LDL. Una proporción significativamente mayor de pacientes con EZE + ATV alcanzó el nuevo objetivo de C-LDL recomendado por la Joint British Societies (JBS 2) de < 2 mmol/L (62% frente al 12% con ATV solo; $p < 0,0001$) y el estándar de tratamiento mínimo de la JBS 2 de < 3 mmol/L (93% frente al 79% con ATV solo). Los pacientes que recibieron EZE+ATV tuvieron 12 veces más probabilidades de alcanzar los objetivos de C-LDL (odds ratio 12,1; CI 95% 5,8, 25,1; $p < 0,0001$) en comparación con los pacientes que recibieron monoterapia con ATV.

En un metanálisis del tratamiento combinado de ezetimiba y atorvastatina y de la monoterapia con atorvastatina se analizaron 17 ensayos aleatorios de grupos paralelos (11 publicaciones) con 5.206 participantes. Todos los ensayos controlados aleatorios (RCTs) se realizaron durante más de 4 semanas. Todos los ensayos eran estudios aleatorios de grupos paralelos y 9 ensayos eran doble ciego. Se incluyeron en los ensayos los pacientes con un nivel de LDL-C > 70 mg/dL (con alto riesgo de cardiopatía isquémica) o con hipercolesterolemia. Diecisiete estudios investigaron el cambio del C-LDL, el C-HDL y el CT, mientras que 15 estudios informaron de los cambios en los TG. También se incluyeron cuatro dosis de las comparaciones: el tratamiento combinado de Ezetimiba (10 mg) y Atorvastatina (10 mg) (E10 + A10) frente a la monoterapia con Atorvastatina (20 mg) (A20); E10 + A10 frente a A10; E10 + A20 frente a A40; E10 + A40 frente a A80. En comparación con la monoterapia con atorvastatina, la eficacia global del tratamiento combinado de ezetimiba y atorvastatina en la reducción del C-LDL (DM = - 15,38, IC del 95%: -16,17 a - 14,60; I2 = 26,2%, n = 17 estudios), del CT (DM = - 9,51, IC del 95%: -10,28 a - 8,74; I2 = 33,7%, n = 17 estudios) y TG (DM = - 6,42, IC del 95%: -7,78 a - 5,06; I2 = 0%, n = 15 estudios) y elevar el HDL-C (DM = 0,95, IC del 95%: 0,34 a 1,57; I2 = 0%, n = 17 estudios) fue significativa. La eficacia de la comparación sobre el HDL-C fue ampliamente significativa para las diferentes dosis. La eficacia global del tratamiento combinado de Ezetimiba y Atorvastatina en la reducción del C-LDL, el CT y los TG fue significativamente mejor que la de la monoterapia con Atorvastatina. La eficacia global y la del grupo de E10 + A10/A20 del tratamiento combinado para aumentar el HDL-C fueron significativas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Ezetimiba/Atorvastatina en todos los subgrupos de la población pediátrica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se ha demostrado que este medicamento combinado es bioequivalente a la coadministración de las dosis correspondientes de los comprimidos de ezetimiba y atorvastatina.

Absorción

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 máximas (C_{max}) medias 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 o sin grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimiba cuando se administró en forma de comprimidos de 10 mg.

Atorvastatina

Atorvastatina se absorbe rápidamente después de su administración oral; la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) se alcanza en el plazo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de atorvastatina. Tras la administración oral, la biodisponibilidad de los comprimidos de atorvastatina es del 95% al 99% en comparación con la solución oral. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es de aproximadamente el 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibidora de la HMG-CoA

reductasa es de aproximadamente el 30%. Esta baja disponibilidad sistémica se atribuye al aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo hepático de primer paso.

Distribución

Ezetimiba

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

Atorvastatina

El volumen medio de distribución de atorvastatina es aproximadamente 381 l. Atorvastatina se une a proteínas plasmáticas en $\geq 98\%$.

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.

Atorvastatina

Atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4 a derivados orto- y parahidroxilados y a diversos productos de la beta-oxidación. Además de utilizar otras rutas metabólicas, estos productos se metabolizan posteriormente por glucuronidación. *In vitro*, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por parte de los metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante de la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos.

Eliminación

Ezetimiba

Tras la administración oral de ezetimiba marcado con C14 (20 mg) a humanos, ezetimiba total supuso aproximadamente un 93% de la radiactividad total en el plasma. Aproximadamente un 78% y un 11% de la radiactividad administrada se recuperaron en las heces y la orina, respectivamente, durante un periodo de recogida de 10 días. Después de 48 horas, no hubo niveles detectables de radiactividad en el plasma.

Atorvastatina

Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y del transportador 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos de OATP1B1. Atorvastatina también se ha identificado como un sustrato de los transportadores de eflujo de la P-glicoproteína (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), por lo que pueden limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.

Atorvastatina se elimina fundamentalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, el medicamento no parece sufrir una circulación enterohepática significativa. La semivida de eliminación plasmática media de atorvastatina en humanos es de aproximadamente 14 horas. La semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20-30 horas, debido a la contribución de los metabolitos activos.

Población pediátrica

Ezetimiba

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.

Atorvastatina

En un estudio abierto de 8 semanas se trataron pacientes pediátricos (6-17 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota y con un C-LDL basal ≥ 4 mmol/L, que se encontraban en el Estadio 1 de la clasificación de Tanner (N=15) y en el Estadio 2 de la clasificación de Tanner (N=24), con comprimidos masticables de 5 ó 10 mg o con comprimidos de 10 ó 20 mg de atorvastatina una vez al día, respectivamente. El peso corporal era la única covariable significativa en el modelo farmacocinético poblacional de atorvastatina. El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en los sujetos pediátricos parecía ser similar al de los adultos cuando se escalaba alométricamente por peso corporal. Se observaron reducciones concordantes en el C-LDL y CT en todo el rango de exposición a atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina.

Pacientes de edad avanzada

Ezetimiba

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son unas dos veces más altas en las personas de edad avanzada (mayores de 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 ezetimiba.

Atorvastatina

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son mayores en los pacientes de edad avanzada sanos que en los adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos fueron comparables a los observados en las poblaciones de pacientes más jóvenes.

Insuficiencia hepática

Ezetimiba

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el AUC medio de ezetimiba total aumentó en aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5 o 6), en comparación con los sujetos sanos. 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).

Atorvastatina

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos se encuentran notablemente incrementadas (aproximadamente 16 veces la C_{max} y 11 veces el AUC) en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica (Child-Pugh B).

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/1,73 m²), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces, en comparación con sujetos sanos (n=9).

Un paciente adicional de este estudio (al que se había realizado un trasplante renal y que recibía múltiples medicamentos, incluida ciclosporina) mostró una exposición a ezetimiba total 12 veces mayor.

Atorvastatina

La enfermedad renal no afecta ni a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos ni a sus efectos sobre los lípidos.

Género

Ezetimiba

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

Atorvastatina

Las concentraciones de atorvastatina y sus metabolitos activos en mujeres difieren de las observadas en hombres (mujeres: la C_{max} es aproximadamente un 20% mayor y el AUC es aproximadamente un 10% inferior). Estas diferencias no tuvieron ninguna relevancia clínica, en consecuencia, no existen diferencias clínicamente significativas respecto a los efectos sobre los lípidos entre hombres y mujeres.

Polimorfismo de SLCO1B1

Atorvastatina

En la captación hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida atorvastatina, interviene el transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo de SLCO1B1 existe el riesgo de que se produzca un aumento de la exposición a atorvastatina, que puede conducir a un incremento del riesgo de rabiomólisis (ver sección 4.4). El polimorfismo del gen que codifica el OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) se asocia a un incremento de 2,4 veces de la exposición a atorvastatina (AUC) con respecto a las personas que no presentan esta variante genotípica (c.521TT). Puede que en estos pacientes también exista una alteración genética de la captación hepática de atorvastatina. Se desconocen las posibles consecuencias para la eficacia.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Ezetimiba

Los estudios en animales sobre la toxicidad crónica de ezetimiba no identificaron órganos diana para los efectos tóxicos. En perros tratados durante cuatro semanas con ezetimiba ($\geq 0,03$ 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 al uso terapéutico de ezetimiba. Las pruebas de carcinogenicidad a largo plazo sobre ezetimiba fueron negativas. Ezetimiba no presentó efecto 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.

Atorvastatina

Atorvastatina no mostró potencial mutagénico y clastogénico en una batería de 4 pruebas *in vitro* y en 1 ensayo *in vivo*. Atorvastatina no resultó carcinogénica en ratas, pero dosis altas administradas a ratones (que produjeron un AUC_{0-24h} 6-11 veces superior al alcanzado en seres humanos con la dosis más alta recomendada) mostraron adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras. Hay evidencias, obtenidas de estudios experimentales en animales, de que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar al desarrollo de los embriones o fetos. En ratas, conejos y perros, atorvastatina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, y tampoco fue teratógeno. Sin embargo, a dosis tóxicas para la madre se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. El desarrollo de las crías de las ratas se vio retrasado y se redujo la supervivencia postnatal durante la exposición de las madres a dosis altas de atorvastatina. En ratas, existen pruebas de que atraviesa la placenta. También en ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son similares a las de la leche. Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

Ezetimiba y estatina coadministradas

En estudios de administración conjunta con ezetimiba y estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los típicamente asociados 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 farmacodinámicas en el tratamiento de administración conjunta. No se produjeron tales interacciones en los estudios clínicos. Las miopatías ocurrieron en ratas sólo después de la exposición a dosis que eran varias veces más altas que la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel de AUC para las estatinas y 500 a 2.000 veces el nivel de AUC para los metabolitos activos). En una serie de ensayos in vivo e in vitro, la ezetimiba coadministrada con estatinas no mostró ningún potencial genotóxico. La co-administración de ezetimiba y estatinas no fue teratogénica en ratas. En conejos preñados se observó un pequeño número de deformidades esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, número reducido de vértebras caudales). La co-administración de ezetimiba con lovastatina resultó en efectos embrionarios letales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina 101 (E460)
Manitol (E421)
Carbonato cálcico (E170)
Croscarmelosa sódica (E468)
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Polisorbato 80 (E433)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Estearato magnésico
Povidona K29/32 (E1201)
Laurilsulfato sódico (E487)

Recubrimiento:

Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película

Lactosa monohidrato
Hipromelosa 2910 (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)

Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa 2910 (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Macrogol 4000 (E1521)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases de 30 comprimidos en blísteres de OPA/Al/PVC//Al y 30 comprimidos en blísteres de OPA/Al/PVC//Al perforados unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
Swensweg 5,
2031GA Haarlem,
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película, nº registro: 86518
Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película, nº registro: 86519
Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película, nº registro: 86520
Ezetimiba/Atorvastatina Teva 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película, nº registro: 86521

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

Enero 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>