

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Plaxos 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película  
Plaxos 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película  
Plaxos 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Plaxos 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).

#### Plaxos 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).

#### Plaxos 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).

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de Plaxos 10 mg/20 mg contiene 234,21 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película de Plaxos 10 mg/40 mg contiene 283,39 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película de Plaxos 10 mg/80 mg contiene 381,76 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

#### Plaxos 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, de forma ovalada, de color blanco y rosa claro marcados con “20” en una cara y lisos en la otra, con un tamaño aprox. de 15 mm (largo) x 6 mm (ancho).

#### Plaxos 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, de forma ovalada, de color blanco y rosa claro marcados con “40” en una cara y lisos en la otra, con un tamaño aprox. de 17 mm (largo) x 6 mm (ancho).

#### Plaxos 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, de forma ovalada, de color blanco y rosa claro marcados con “80” en una cara y lisos en la otra, con un tamaño aprox. de 18 mm (largo) x 8 mm (ancho).

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### *Prevención de acontecimientos cardiovasculares*

Este medicamento está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos que están adecuadamente controlados con atorvastatina y ezetimiba administrados simultáneamente, al mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fija, pero como medicamentos separados para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA) (ver sección 5.1).

#### *Hipercolesterolemia*

Este medicamento está indicado como tratamiento complementario de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (heterocigótica y homocigota familiar y no familiar) o hiperlipidemia mixta en pacientes adultos que están adecuadamente controlados con atorvastatina y ezetimiba administradas simultáneamente al mismo nivel de dosis que en la combinación fija, pero como medicamentos separados.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

El intervalo de dosis de atorvastatina/ezetimiba oscila entre 10/10 mg/día y 10/80 mg/día.

El paciente debe seguir una dieta hipolipemiente adecuada y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con ezetimiba/atorvastatina.

Este medicamento no es adecuado para la terapia inicial. El inicio del tratamiento o si se requiere un ajuste de dosis sólo debe realizarse con los monocomponentes, y después de establecer las dosis adecuadas es posible el cambio a la combinación de dosis fija de la dosis correspondiente.

#### *Coadministración con otros medicamentos*

La administración de este medicamento debe producirse  $\geq 2$  horas antes o  $\geq 4$  horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

En pacientes que toman los antivirales para la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus concomitantemente con este medicamento, la dosis de este medicamento no debe exceder de 10/20 mg/día (ver secciones 4.4 y 4.5).

No se recomienda el uso de ezetimiba/atorvastatina en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina (ver secciones 4.4. y 4.5).

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia hepática*

Este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). Este medicamento está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática

activa (ver sección 4.3).

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños (ver sección 5.2). No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Este medicamento se puede administrar como una dosis única en cualquier momento del día, 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 este medicamento está contraindicado durante el embarazo y la lactancia, así como en mujeres potencialmente fértiles que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados (ver sección 4.6).

Este medicamento 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).

Este medicamento está contraindicado en pacientes tratados con los antivirales para la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Miopatía/rabdomiólisis

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

Este medicamento contiene atorvastatina. Atorvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y provocar mialgia, miositis y miopatía, que pueden progresar a rabdomiólisis, una enfermedad potencialmente mortal que se caracteriza por unos niveles significativamente elevados de creatina fosfocinasa (CPK) (> 10 veces el límite superior de la normalidad [LSN]), mioglobulinemia y mioglobulinuria, que puede conducir a insuficiencia renal.

En pocos casos, se ha informado que las estatinas inducen de nuevo o agravan la miastenia gravis preexistente o la miastenia ocular (ver sección 4.8). Se debe suspender este medicamento en caso de agravamiento de los síntomas. Se han notificado recurrencias al administrar nuevamente la misma estatina u otra diferente.

### *Antes del tratamiento*

Este medicamento debe prescribirse con precaución en pacientes con factores predisponentes para 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 predisponentes para 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), deben volver a medirse entre 5 y 7 días después para confirmar los resultados.

### *Mientras dure el tratamiento*

- Se debe indicar a los pacientes que comuniquen inmediatamente los dolores, calambres o debilidad muscular que experimenten, especialmente 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 estos niveles 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  $\leq$  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 este medicamento 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 este medicamento 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.
- Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

A consecuencia del componente atorvastatina de este medicamento, el riesgo de rabdomiólisis se

incrementa cuando este medicamento 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 e 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 fíbrico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina o niacina. Si es posible, se deberán considerar tratamientos alternativos (que no interaccionan) en lugar de estos medicamentos (ver sección 4.8).

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 menor de este medicamento. Asimismo, en el caso de los inhibidores potentes de CYP3A4, se deberá valorar una dosis inicial menor de este medicamento y se recomienda un seguimiento clínico adecuado de estos pacientes (ver sección 4.5).

Atorvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. 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, p. ej., para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de este medicamento y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

### Daptomicina

El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis puede aumentar por la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p.ej. atorvastatina) y daptomicina (ver sección 4.5). Se debe considerar suspender temporalmente este medicamento en pacientes que toman daptomicina a menos que los beneficios de la administración concomitante superen el riesgo. Si no puede evitarse la administración conjunta, los niveles de CK deben medirse 2-3 veces por semana y los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar cualquier signo o síntoma que pueda representar una miopatía.

### Enzimas hepáticas

En ensayos controlados de coadministración en pacientes tratados con ezetimiba y atorvastatina, se han observado sucesivas elevaciones de las transaminasas ( $\geq 3$  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 este medicamento o su retirada.

Este medicamento 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 este medicamento (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 este medicamento y fibratos (ver sección 4.5).

#### Ciclosporina

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

#### Anticoagulantes

Si este medicamento se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el Ratio Internacional Normalizado (INR) debe ser monitorizado 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 enfermedad coronaria (CC) que habían sufrido un ictus reciente o un ataque isquémico transitorio (AIT) se observó una mayor incidencia de ictus hemorrágico en pacientes que habían iniciado tratamiento con 80 mg de atorvastatina en comparación con placebo. El incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con antecedentes de ictus hemorrágico o infarto lacunar al inicio del estudio. En pacientes con ictus hemorrágico previo e infarto lacunar, 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, como clase terapéutica, aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en alto riesgo de desarrollar diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia que justifiquen un manejo formal de la diabetes. Este riesgo, sin embargo, se

compensa con la reducción del riesgo vascular asociado a las estatinas, por tanto, no debería ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, hipertensión) deben ser monitorizados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las guías nacionales.

#### Excipientes

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

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

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Múltiples mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG Co-A reductasa. Los medicamentos o productos a base de plantas que inhiben ciertas enzimas (p. ej., CYP3A4) y/o vías mediadas por transportadores (p. ej., OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de 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 farmacodinámicas

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 la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos (MDR1) 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 este medicamento y otros medicamentos que poseen la capacidad de inducir miopatía, como los derivados del ácido fibrótico y ezetimiba (ver sección 4.4).

#### Interacciones farmacocinéticas

##### *Ezetimiba/atorvastatina*

No se ha observado una interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando ezetimiba se administró conjuntamente 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 glucurónido) 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 este medicamento 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 en monoterapia. 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 en monoterapia. 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 este medicamento en pacientes que reciban tratamiento con ciclosporina. Se deberán monitorizar las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciban este medicamento 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 este medicamento y fibratos (ver sección 4.4).

#### *Atorvastatina*

*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 debería 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 ezetimiba/atorvastatina, se deberán considerar una dosis inicial y una dosis máxima menores de este medicamento 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 este medicamento puede causar un aumento de la exposición a atorvastatina. Por tanto, se deberá considerar una dosis máxima menor de este medicamento 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.

*Inhibidores de la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP, por sus siglas en inglés):* la administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de BCRP (p. ej., elbasvir y grazoprevir) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por tanto, se debe considerar un ajuste de dosis de atorvastatina dependiendo de la dosis prescrita. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con atorvastatina aumenta las concentraciones plasmáticas de atorvastatina 1,9 veces (ver Tabla 1); por tanto, la dosis de este medicamento no debe exceder de 10/20 mg al día en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir (ver secciones 4.2 y 4.4).

*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 este medicamento y rifampicina, ya que la administración demorada 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 del transporte:* los inhibidores de proteínas transportadoras pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Tanto ciclosporina como letermovir son inhibidores de los transportadores implicados en la disposición de atorvastatina, es decir, OATP1B1/1B3, P-gp y BCRP, lo que conduce a un aumento de la exposición sistémica de atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores de captación hepática sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos. Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda una reducción de la dosis de este medicamento y la monitorización clínica de la eficacia (ver Tabla 1).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir coadministrado 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 rabiomiólisis. El riesgo de que aparezcan estos acontecimientos se puede ver incrementado con el uso simultáneo de derivados del ácido fibríco y atorvastatina.

*Ezetimiba:* el uso de ezetimiba en monoterapia se asocia a acontecimientos relacionados con el músculo, incluida la rabiomiólisis. Por tanto, el riesgo de que aparezcan estos acontecimientos puede aumentar con el uso simultáneo de derivados 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 (en aproximadamente un 25%) cuando se administró colestipol simultáneamente con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores con la administración conjunta de atorvastatina y colestipol 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 también 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 prescribir atorvastatina con colchicina.

*Daptomicina:* Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., atorvastatina) coadministrados con daptomicina. Si no puede evitarse la administración conjunta, se recomienda una monitorización clínica adecuada (ver sección 4.4).

*Boceprevir:* La exposición a atorvastatina se vio incrementada cuando se administró conjuntamente con boceprevir. Cuando sea necesaria su administración conjunta con este medicamento se deberá considerar iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible de este medicamento, ajustándola progresivamente -hasta alcanzar el efecto clínico deseado, monitorizando en paralelo la seguridad del paciente, sin exceder una dosis diaria de 10/20 mg. En los pacientes en tratamiento actual con este medicamento, la dosis no deberá sobrepasar una dosis diaria de 10/20 mg durante su administración conjunta con boceprevir.

#### *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 significativas entre ezetimiba y medicamentos que se conoce son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la N-acetiltransferasa.

*Anticoagulantes:* en un estudio con doce adultos varones sanos, la administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, ha habido notificaciones post comercialización de aumentos del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si este medicamento 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 administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de

atorvastatina, la concentración de digoxina en el estado de equilibrio 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 a los 15 días de iniciado el tratamiento con atorvastatina. A pesar de que únicamente se han notificado casos muy raros de interacciones con anticoagulantes clínicamente significativas, se deberá determinar el tiempo de protrombina antes del inicio del tratamiento con este medicamento 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 este medicamento 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 coadministrado y régimen de administración	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en el AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días 14 a 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	9,4	En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta con atorvastatina, no superar la dosis de 10 mg al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg 8h, 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 administración conjunta con atorvastatina, se recomienda el uso de las dosis de mantenimiento más bajas con atorvastatina. Para dosis de atorvastatina que superen los 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 desde los días 5-7, aumento de la dosis a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min tras la administración de atorvastatina	40 mg QD durante 4 días	3,9	En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta con atorvastatina, se recomienda las dosis de mantenimiento más bajas de atorvastatina inferiores. Para dosis de atorvastatina que superen los 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	
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	La dosis de atorvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg durante la administración

			conjunta con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.
Glecaprevir 400 mg QD/ Pibrentasvir 120 mg QD, 7 días	10 mg QD durante 7 días	8,3	La administración conjunta con medicamentos que contengan glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4.3).
Zumo de pomelo, 240 ml QD*	40 mg DU	1,37	No se recomienda la toma simultánea de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 mg QD, 28 días	40 mg DU	1,51	Tras el inicio del tratamiento o después del ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la monitorización clínica adecuada de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg DU	1,33	Se recomienda el uso de una 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 mg BID, 24 semanas	40 mg QD durante 8 semanas	0,74**	Sin recomendaciones específicas.
Suspensión de antiácidos que contienen 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.

Rifampicina 600 mg QD, 7 días (coadministrada)	40 mg DU	1,12	Si no se puede evitar la administración conjunta, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina y rifampicina, junto con monitorización clínica.
Rifampicina 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 el uso de una dosis inicial menor, así como la monitorización clínica de estos pacientes
Fenofibrato 160 mg QD, 7 días	40 mg DU	1,03	Se recomienda el uso de una dosis inicial menor, así como 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.

& Representan un cociente directo entre la coadministración y la administración de atorvastatina en monoterapia.

# 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 1,3 veces el AUC de los inhibidores activos (atorvastatina y metabolitos) de la HMG-CoA reductasa.

\*\* Cociente basado en una única 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 los medicamentos administrados de forma conjunta

Régimen de administración de atorvastatina	Medicamento coadministrado		
	Medicamento/Dosis (mg)	Cambio en el AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica

80 mg QD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg QD, 20 días	1,15	Los pacientes que tomen digoxina deberán ser monitorizados adecuadamente.
40 mg QD durante 22 días	Anticonceptivos orales QD, 2 meses -noretisterona 1 mg -etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	Sin recomendaciones específicas.
80 mg QD durante 15 días	* Fenazona, 600 mg DU	1,03	Sin recomendaciones específicas.
10 mg DU	Tipranavir 500 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.

& Representan un cociente directo entre la coadministración y la administración de atorvastatina en monoterapia.

\* 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

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

### *Ezetimiba/atorvastatina*

Este medicamento está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). No se dispone de datos clínicos sobre el uso de este medicamento durante el embarazo. No se debe utilizar este medicamento en mujeres que están embarazadas, están intentando quedarse embarazadas o sospechan que están embarazadas.

El tratamiento con este medicamento debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada (ver sección 4.3).

La administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina en ratas gestantes indicó que había un aumento relacionado con la combinación en estudio en el cambio del esqueleto “reducción de la osificación de las esternbras” en el grupo tratado con una dosis alta de ezetimiba/atorvastatina. Este hecho podría estar relacionado con la disminución observada en los pesos corporales de los fetos. En conejas gestantes se observó una baja incidencia de deformidades esqueléticas (esternbras fusionadas, vértebras caudales fusionadas y variación asimétrica de las esternbras).

### *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, precursor en la biosíntesis del colesterol.

#### *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

Este medicamento está contraindicado durante la lactancia. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves, las mujeres que tomen este medicamento no deben dar el pecho. Los estudios realizados en ratas han demostrado que ezetimiba se secreta en la leche materna. En ratas, la concentración plasmática de atorvastatina y sus metabolitos activos es similar a la de la leche. Se desconoce si los principios activos de este medicamento se secretan en la leche materna humana (ver sección 4.3).

#### Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con ezetimiba/atorvastatina.

#### *Atorvastatina*

En los estudios en animales, atorvastatina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad masculina ni femenina.

#### *Ezetimiba*

Ezetimiba no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra.

### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. 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 reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de este medicamento (o la administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina equivalente a este medicamento), o ezetimiba o atorvastatina o las notificadas en el uso poscomercialización de este medicamento, o ezetimiba o atorvastatina se incluyen en la Tabla 3. Estas reacciones se muestran mediante sistema de clasificación de órganos y sistemas y frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Ezetimiba	Ezetimiba + Estatina
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Frecuente	-	No conocida
	Gripe	-	-	Poco frecuente

Sistema de Clasificación de Órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Ezetimiba	Ezetimiba + Estatina
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Rara	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas	Frecuente	-	-
	Reacciones anafilácticas	Muy rara	-	-
	Hipersensibilidad, que incluye anafilaxia, angioedema, erupción y urticaria	-	No conocida	No conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia	Frecuente	-	No conocida
	Hipoglucemia, aumento de peso, anorexia	Poco frecuente	-	No conocida
	Apetito disminuido	-	Poco frecuente	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Pesadillas	Poco frecuente	-	No conocida
	Insomnio	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Depresión	-	No conocida	Poco frecuente
	Trastornos del sueño	-		Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Mareo	Poco frecuente	No conocida	Poco frecuente
	Disgeusia	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Amnesia	Poco frecuente	-	No conocida
	Hipoestesia	Poco frecuente	-	No conocida
	Parestesia	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Neuropatía periférica	Rara	-	No conocida
	Miastenia gravis	No conocida	-	No conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa	Poco frecuente	-	No conocida
	Deterioro visual	Rara	-	No conocida
	Miastenia ocular	No conocida	-	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos (tinnitus)	Poco frecuente	-	No conocida
	Pérdida de audición	Muy rara	-	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringolaríngeo, epistaxis	Frecuente	-	No conocida
	Tos	-	Poco frecuente	No conocida
	Disnea	-	No conocida	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Flatulencia	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Diarrea	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	No conocida	Poco frecuente
	Náuseas	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente

Sistema de Clasificación de Órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Ezetimiba	Ezetimiba + Estatina
	Dispepsia	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Vómitos, eructos	Poco frecuente	-	No conocida
	Pancreatitis	Poco frecuente	No conocida	No conocida
	Dolor abdominal	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	-	Poco frecuente	No conocida
	Boca seca	-	Poco frecuente	No conocida
	Gastritis	-	Poco frecuente	Poco frecuente
	Molestia abdominal, distensión abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen defecación frecuente, molestias en el estómago	-	-	Poco frecuente
	Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Poco frecuente	No conocida
Colestasis		Rara	-	No conocida
Insuficiencia hepática		Muy rara	-	No conocida
Colelitiasis, colecistitis		-	No conocida	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Erupción cutánea, prurito	Poco frecuente	Poco frecuente	No conocida
	Alopecia	Poco frecuente	-	No conocida
	Edema angioneurótico, dermatitis ampollosa que incluye, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	Rara	-	No conocida
	Eritema multiforme	Rara	No conocida	No conocida
	Acné	-	-	Poco frecuente
	Reacción medicamentosa liquenoide	Rara	-	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, espasmos musculares	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Hinchazón articular	Frecuente	-	No conocida
	Dolor en una extremidad, dolor de espalda	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Fatiga muscular	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Debilidad muscular	-	Poco frecuente	Poco frecuente

Sistema de Clasificación de Órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Ezetimiba	Ezetimiba + Estatina
	Dolor de cuello	Poco frecuente	Poco frecuente	No conocida
	Mialgia	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Miositis, tendinopatía, en ocasiones complicada por una rotura	Rara	-	No conocida
	Miopatía necrotizante inmunomediada	No conocida	-	No conocida
	Miopatía/rabdomiólisis	Rara	No conocida	No conocida
	Rotura muscular	Rara	-	No conocida
	Síndrome tipo lupus	Muy rara	-	No conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Ginecomastia	Muy rara	-	No conocida
Trastornos cardiacos	Bradicardia sinusal	-	-	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Sofoco	-	Poco frecuente	Poco frecuente
	Hipertensión	-	Poco frecuente	No conocida
	Vasculitis	Rara	-	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Poco frecuente	Poco frecuente	No conocida
	Astenia	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dolor torácico	Poco frecuente	Poco frecuente	No conocida
	Fatiga	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Malestar general	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Pirexia	Poco frecuente	-	No conocida
	Dolor	-	Poco frecuente	No conocida
Exploraciones complementarias	Edema	-	-	Poco frecuente
	Prueba de la función renal anormal; Creatina cinasa (CK) en sangre elevada	Frecuente	-	-
	Leucocitos en orina positivos	Poco frecuente	-	No conocida
	ALT y/o AST elevadas	-	Frecuente	Poco frecuente
	CPK en sangre elevada, gamma glutamiltransferasa	-	Poco frecuente	Poco frecuente

Sistema de Clasificación de Órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Ezetimiba	Ezetimiba + Estatina
	elevada, prueba de la función hepática anormal			
	Enzima hepática aumentada, peso aumentado	-	-	Poco frecuente
	Fosfatasa alcalina elevada	-	-	Poco frecuente

#### Valores de laboratorio

En ensayos clínicos controlados, la incidencia de elevaciones clínicamente significativas en las transaminasas séricas (ALT y/o AST  $\geq 3$  veces LSN, consecutivas) fue del 0,6% para los pacientes tratados con ezetimiba/atorvastatina. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y volvieron a los valores basales espontáneamente o después de discontinuar el tratamiento (ver sección 4.4).

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

- disfunción sexual
- 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/m<sup>2</sup>, 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

### *Ezetimiba/atorvastatina*

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: Agentes modificadores de los lípidos, combinación con otros fármacos modificadores de los lípidos, Código ATC: C10BA05

Este medicamento es un hipolipemiente que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y esteroides vegetales relacionados e inhibe la síntesis endógena del colesterol.

#### Mecanismo de acción

##### *Ezetimiba/atorvastatina*

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

##### *Ezetimiba*

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

Ezetimiba se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, dando lugar a una disminución del transporte de colesterol intestinal al hígado; las estatinas reducen la síntesis del colesterol en el hígado y al unirse estos mecanismos diferentes se produce una reducción complementaria del colesterol. En un ensayo clínico de 2 semanas de duración en 18 pacientes con hipercolesterolemia, ezetimiba inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54%, en comparación con placebo.

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba para inhibir la absorción del colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción del colesterol marcado con C<sup>14</sup> 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 es un inhibidor competitivo selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-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) y se liberan al plasma para su distribución 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 (receptor de LDL).

Atorvastatina disminuye las concentraciones séricas del colesterol plasmático y de las lipoproteínas inhibiendo la HMG-CoA reductasa y posteriormente 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 homocigota, 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.

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Hipercolesterolemia primaria*

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, un total de 148 hombres y mujeres con hipercolesterolemia primaria y cardiopatía coronaria (CC) fueron asignados aleatoriamente a 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 de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) desde el inicio hasta el final del estudio. A las 6 semanas, EZE + ATV proporcionaron un cambio medio ajustado significativamente mayor del C-LDL desde el valor basal 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 95% -17,90, -10,19) del C-LDL. Una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron EZE + ATV alcanzó el nuevo objetivo de C-LDL recomendado por la Joint British Societies (JBS 2) de < 2 mmol/l (62 % frente a 12 % con ATV solo; p < 0,0001) y el estándar de tratamiento mínimo de la JBS 2 de < 3 mmol/l (93 % frente a 79 % con ATV solo). Los pacientes que recibieron EZE+ATV tuvieron 12 veces más probabilidades de alcanzar los objetivos de LDL-C (odds ratio 12,1; 95 % CI 5,8, 25,1; p < 0,0001) en comparación con los pacientes que recibieron ATV en monoterapia.

En un metanálisis de la terapia combinada de ezetimiba y atorvastatina y la monoterapia con atorvastatina se analizaron 11 ensayos aleatorizados de grupos paralelos con 5.206 participantes. También se incluyeron cuatro dosis en las comparativas: 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), el CT (DM = - 9,51, IC del 95 %: -10,28 a - 8,74; I2 = 33,7 %, n = 17) y TG (DM = - 6,42, IC del 95 %: -7,78 a - 5,06; I2 = 0 %, n = 15) y el aumento del C-HDL (DM = 0,95, IC del 95 %: 0,34 a 1,57; I2 = 0 %, n = 17) fue significativa. La eficacia de la comparación sobre el C-HDL fue ampliamente significativa para las diferentes dosis.

La eficacia global y por subgrupos del tratamiento combinado de ezetimiba y atorvastatina para reducir el C-LDL, el CT y los TG fue significativamente mejor que la monoterapia con atorvastatina. La eficacia global y la del grupo E10 + A10/A20 del tratamiento combinado en el aumento del C-HDL fueron significativamente superiores.

#### *Prevención de acontecimientos cardiovasculares*

En un estudio con ezetimiba/simvastatina, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con control activo participaron 18.144 pacientes reclutados en los 10 días siguientes a una hospitalización por un síndrome coronario agudo (SCA; infarto agudo de miocardio [IM] o angina inestable [AI]). Se aleatorizó a todos los pacientes en una proporción de 1:1 para recibir ezetimiba/simvastatina 10/40 mg (n = 9.067) o simvastatina 40 mg (n = 9.077) y seguidos durante una mediana de 6,0 años.

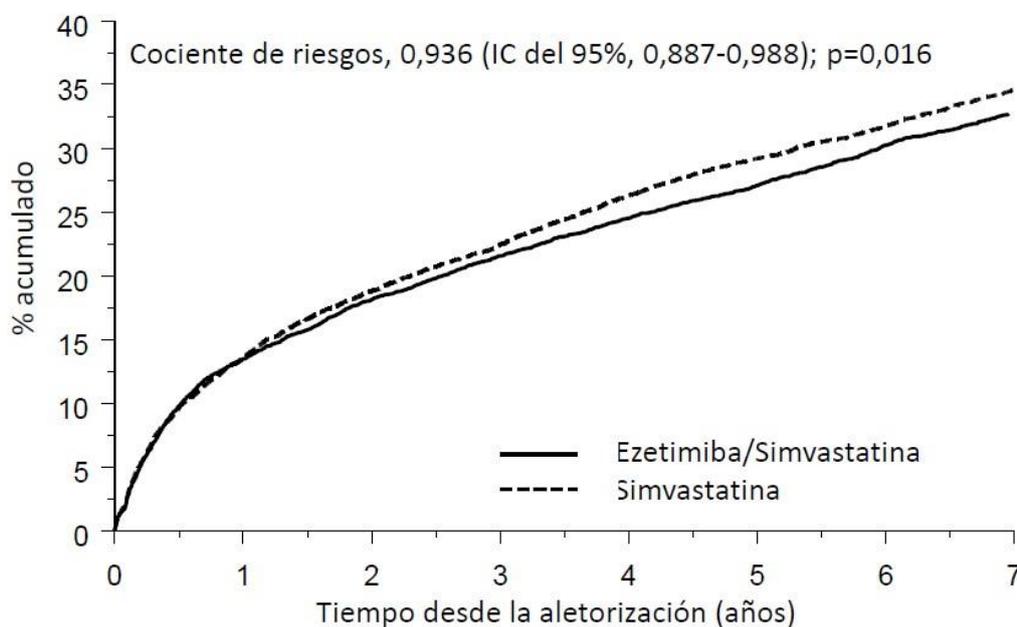
La edad media de los pacientes era de 63,6 años; el 76% eran varones, el 84% eran de raza caucásica y el 27% eran diabéticos. El valor medio de C-LDL en el momento que los pacientes presentaron el acontecimiento para ser admitidos en el estudio era de 80 mg/dl (2,1 mmol/l) en los que recibían tratamiento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

La variable principal fue una combinación de muerte cardiovascular, eventos coronarios mayores (definidos como Infarto de Miocardio No-mortal, angina inestable documentada que requirió hospitalización o cualquier procedimiento de revascularización coronaria realizado al menos 30 días después de la asignación al tratamiento aleatorizado) y accidente cerebrovascular no mortal. El estudio demostró que el tratamiento con ezetimiba/simvastatina ofreció un beneficio incremental en la reducción de la variable principal, muerte cardiovascular, Infarto de Miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no fatal en comparación con simvastatina en monoterapia (reducción del riesgo relativo del 6,4%; p = 0,016). La variable principal se presentó en 2.572 de 9.067 pacientes (tasa de Kaplan-Meier a 7 años: 32,72%) en el grupo ezetimiba/simvastatina y en 2.742 de 9.077 pacientes (tasa de KM a 7 años: 34,67%) en el grupo con simvastatina en monoterapia (véanse la Figura 1 y la Tabla 3). Se espera que este beneficio incremental sea similar con la coadministración de ezetimiba y atorvastatina. La mortalidad total no se modificó en este grupo de alto riesgo.

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

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

Figura 1: Efecto de ezetimiba/simvastatina sobre la variable principal compuesta de muerte cardiovascular, acontecimiento coronario importante o accidente cerebrovascular no mortal



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

Tabla 3 Acontecimientos cardiovasculares importantes por grupo de tratamiento en todos los pacientes aleatorizados en IMPROVE-IT

Resultado	Ezetimiba/Simvastatina 10/40 mg* (N=9.067)		Simvastatina 40 mg† (N=9.077)		Hazard Ratio (95% CI)	p-value
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
<b>Criterio de valoración principal compuesto de eficacia</b>						
(muerte CV, eventos coronarios mayores y accidente cerebrovascular no mortal)	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
<b>Componentes de la variable principal compuesta y de valoración de eficacia seleccionada (primera aparición de un evento específico en cualquier momento)</b>						
Muerte cardiovascular	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Eventos coronarios mayores:						
IM no mortal	945	12,77%	1.083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angina inestable que requiere hospitalización	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Revascularización coronaria después de 30 días	1.690	21,84%	1.793	1,793	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Ictus no mortal	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010

\* al 6% se les aumenta la dosis a ezetimiba/simvastatina 10/80 mg

† al 27% se les aumenta la dosis a simvastatina 80 mg

‡ estimación de Kaplan-Meier a 7 años

### *Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH)*

Se llevó a cabo un estudio doble ciego, aleatorizado, de 12 semanas en pacientes con un diagnóstico clínico y/o genotípico de HoFH. Los datos que se analizaron provenían de un subgrupo de pacientes (n = 36) que recibieron atorvastatina 40 mg en el momento basal. El aumento de la dosis de atorvastatina de 40 a 80 mg (n = 12) produjo una reducción del C-LDL del 2% con respecto al valor basal, con 40 mg de atorvastatina. La combinación de ezetimiba y atorvastatina (10/40 y 10/80 agrupados, n = 24), produjo una reducción del C-LDL del 19% con respecto al valor basal con 40 mg de atorvastatina. En los pacientes a los que se administró la combinación de ezetimiba y atorvastatina (10/80, n = 12), se produjo una reducción del C-LDL del 25% con respecto al valor basal con 40 mg de atorvastatina.

Tras finalizar el estudio de 12 semanas, a los pacientes elegibles (n = 35) que recibieron atorvastatina 40 mg en el momento basal, se les asignó para recibir la combinación de ezetimiba y atorvastatina (10/40) durante hasta un periodo adicional de 24 meses. Después de un mínimo de 4 semanas de tratamiento, la dosis de atorvastatina pudo duplicarse hasta alcanzar una dosis máxima de 80 mg. Al final de los 24 meses, la combinación de ezetimiba y atorvastatina (10mg/40mg y 10mg/80mg agrupados) produjo una reducción del C-LDL que fue coherente con la observada en el estudio de 12 semanas.

#### Población pediátrica

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Se ha demostrado que este medicamento 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 ( $C_{máx}$ ) 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 recubiertos con película 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 C<sup>14</sup> (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 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.

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 identifica como un sustrato de los transportadores de eflujo glucoproteína-P (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que pueden limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.

#### Población pediátrica

##### *Ezetimiba*

La farmacocinética de ezetimiba es similar entre niños  $\geq 6$  años y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica menor de 6 años. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye pacientes con HFoH, HeFH o sitosterolemia.

#### *Atorvastatina*

En un estudio abierto de 8 semanas, pacientes pediátricos (de edades comprendidas entre 6 y 17 años) en el estadio 1 de Tanner (n = 15) y en el estadio 2 de Tanner (n = 24) con hipercolesterolemia familiar heterocigota y una concentración basal de C-LDL  $\geq 4$  mmol/l fueron tratados con comprimidos masticables de 5 o 10 mg de atorvastatina o comprimidos recubiertos con película de 10 o 20 mg de atorvastatina una vez al día, respectivamente. El peso corporal fue la única covariable significativa en el modelo farmacocinético poblacional de atorvastatina. El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en los pacientes pediátricos fue similar al de los adultos cuando se extrapoló alométricamente por peso corporal. Se observaron disminuciones sistemáticas de C-LDL y CT dentro del intervalo de las exposiciones a atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina.

#### Pacientes de edad avanzada

##### *Ezetimiba*

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total fueron unas 2 veces más altas en los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) que en los jóvenes (18 a 45 años). La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre pacientes de edad avanzada y jóvenes tratados con ezetimiba.

##### *Atorvastatina*

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son mayores en los sujetos 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 ó 6), en comparación con los sujetos sanos. En un estudio de dosis múltiples durante 14 días (10 mg al día) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh 7 a 9), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No es preciso realizar ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a los efectos desconocidos de un aumento de exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child-Pugh  $> 9$ ), no se recomienda el uso de ezetimiba en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

##### *Atorvastatina*

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos se encuentran notablemente incrementadas (aproximadamente 16 veces la  $C_{\text{máx}}$  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 enfermedad renal grave (n = 8; CrCl media  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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  $C_{\text{máx}}$  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 rabdomiólisis (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 un bloqueo genético 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 colestiasis 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.

## *Coadministración de ezetimiba y estatinas*

En los estudios de coadministración con ezetimiba y estatinas (incluida la atorvastatina), los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los típicamente asociados a las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solas. Esto se atribuye a interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en la terapia de administración conjunta.

No se produjeron interacciones de este tipo en los estudios clínicos. Sólo se produjeron miopatías en ratas tras la exposición a dosis varias veces superiores a la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel AUC para las estatinas y de 500 a 2.000 veces el nivel AUC para los metabolitos activos). En una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro*, la ezetimiba coadministrada con estatinas no mostró potencial genotóxico. La administración conjunta de ezetimiba y estatinas no fue teratogénica en ratas. En conejas gestantes se observó una baja incidencia de deformidades esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, número reducido de vértebras caudales). La administración conjunta de ezetimiba y lovastatina produjo efectos embriotóxicos.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

##### *Capa de ezetimiba*

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Óxido de hierro rojo (E-172)

Laurilsulfato de sodio

Povidona K30

Estearato de magnesio

##### *Capa de atorvastatina*

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Lactosa monohidrato

Carbonato de calcio

Povidona K30

Polisorbato 80

Estearato de magnesio

#### Material de recubrimiento

Opadry blanco contiene hipromelosa 2910 (E-464), Dióxido de titanio (E-171), Talco (E-553b),

Propilenglicol (E-1520)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

30 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Envases de 30 comprimidos recubiertos con película en blíster formado en frío (OPA/Al/PVC-Al).

Envases de 60 comprimidos recubiertos con película en blíster formado en frío (OPA/Al/PVC-Al).

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**

LABORATORIOS MENARINI, S.A.  
Alfonso XII, 587  
08918-Badalona (Barcelona)  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Plaxos 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película. 90.212

Plaxos 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película. 90.213

Plaxos 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película. 90.214

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

Marzo 2025

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2025

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