

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 10 mg/10 mg cápsulas duras

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 20 mg/10 mg cápsulas duras

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 40 mg/10 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 10 mg/10 mg cápsulas duras:

Cada cápsula dura contiene 10 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato) y 10 mg de ezetimiba.

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 20 mg/10 mg cápsulas duras:

Cada cápsula dura contiene 20 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato) y 10 mg de ezetimiba.

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 40 mg/10 mg cápsulas duras:

Cada cápsula dura contiene 40 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato) y 10 mg de ezetimiba.

Excipiente con efecto conocido

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 10 mg/10 mg cápsulas duras

Cada cápsula puede contener hasta 13 mg de sacarosa.

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 20 mg/10 mg cápsulas duras

Cada cápsula puede contener hasta 26 mg de sacarosa.

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 40 mg/10 mg cápsulas duras

Cada cápsula puede contener hasta 51,5 mg de sacarosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 10 mg/10 mg cápsulas duras

Cápsula de gelatina dura con autocierre no marcado, tamaño 0, con tapa de color caramelo y cuerpo de color amarillo, rellena con pellets y un comprimido. La longitud de la cápsula es aproximadamente 21.7 mm.

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 20 mg/10 mg cápsulas duras

Cápsula de gelatina dura con autocierre no marcado, tamaño 0, con tapa de color marrón rojizo y cuerpo de color amarillo, rellena con pellets y un comprimido. La longitud de la cápsula es aproximadamente 21.7 mm.

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 40 mg/10 mg cápsulas duras

Cápsula de gelatina dura con autocierre no marcado, tamaño 0, con tapa de color marrón oscuro y cuerpo de color amarillo, rellena con pellets y un comprimido. La longitud de la cápsula es aproximadamente 21.7 mm.

Relleno de la cápsula

Pellets de forma esférica (pellets IR de atorvastatina).

Comprimido de ezetimiba 10 mg:

Un comprimido cilíndrico, plano y con borde biselado, con una E estilizada grabada en una cara del comprimido y 612 grabado en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Atorvastatina/ezetimiba está indicado como adyuvante de la dieta como terapia de sustitución para el tratamiento de pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica y homocigótica familiar y no familiar) o hiperlipidemia combinada (mixta) adecuadamente controlados con los principios activos individuales administrados simultáneamente al mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fija.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El paciente debe haber iniciado con anterioridad una dieta hipolipemiente adecuada, que debe mantener durante el tratamiento con este medicamento.

La dosis diaria recomendada es una cápsula de la concentración adecuada con o sin alimentos.

Atorvastatina/ezetimiba no es adecuado para el inicio de la terapia. El inicio del tratamiento o el ajuste de dosis, si es necesario, solo se debe hacer con los monocomponentes y después de establecer las dosis apropiadas, es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

Co-administración con secuestrantes de los ácidos biliares

La administración de este medicamento se debe producir ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Co-administración con otros medicamentos

En pacientes que tomen antivirales para la Hepatitis C como elbasvir/grazoprevir o letermovir para la prevención de la infección por citomegalovirus concomitantemente con atorvastatina/ezetimiba, la dosis de atorvastatina en este medicamento no debe exceder 20 mg/día (ver las secciones 4.4. y 4.5).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que tomen letermovir co-administrado con ciclosporina (ver las secciones 4.4 y 4.5).

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 ni la seguridad, ni la eficacia de atorvastatina/ezetimiba en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 5.1). No hay datos disponibles.

Insuficiencia hepática

Atorvastatina/ezetimiba se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4 y 5.2). Este medicamento está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

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

Forma de administración

Vía oral.

Este medicamento se puede administrar como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Atorvastatina/ezetimiba está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas que superen 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN).
- durante el embarazo y la lactancia, así como en mujeres potencialmente fértiles que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados (ver sección 4.6).
- en pacientes tratados con los antivirales para la hepatitis C, glecaprevir/pibrentasvir.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Miopatía/rabdomiólisis

Atorvastatina/Ezetimiba *cinfa* 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 desembocar en insuficiencia renal.

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.

Miastenia grave y miastenia ocular

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de *novu* o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Este medicamento 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

Atorvastatina/ezetimiba 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 fibrato,
- antecedentes de enfermedad hepática y/o en caso de consumo de grandes cantidades de alcohol,
- en pacientes de edad avanzada (>70 años), se debe 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 debe 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), éstos se deberán volver a medir a los 5-7 días para confirmar los resultados.

Seguimiento durante el tratamiento

- Se debe indicar a los pacientes que comuniquen inmediatamente dolores musculares, 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 la suspensión del tratamiento con atorvastatina/ezetimiba.
- Si tales síntomas aparecen mientras el paciente esté recibiendo tratamiento con atorvastatina/ezetimiba, 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 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 atorvastatina/ezetimiba 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, incluyendo atorvastatina. 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, anticuerpos antiHMG-CoA reductasa positivos y mejora con inmunodepresores.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

A consecuencia del componente atorvastatina de Atorvastatina/Ezetimiba cinsa, el riesgo de rabdomiólisis se incrementa cuando este medicamento se administra 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 fibrótico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo: boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Si es posible, se deberán considerar tratamientos alternativos (que no interactúan) en lugar de estos medicamentos. (Ver sección 4.8).

En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina/ezetimiba, 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 atorvastatina/ezetimiba. Asimismo, en el caso de los inhibidores potentes de CYP3A4, se deberá valorar una dosis inicial menor de atorvastatina/ezetimiba y se recomienda un seguimiento clínico adecuado de estos pacientes (ver sección 4.5).

La atorvastatina no se debe administrar conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días tras 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 atorvastatina/ezetimiba y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis puede incrementarse con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., atorvastatina) y daptomicina (ver sección 4.5). Debe considerarse la suspensión temporal del tratamiento con Atorduo en pacientes que estén tomando daptomicina, a menos que los beneficios de la administración concomitante superen los riesgos. Si no es posible evitar la administración concomitante, los niveles de creatina cinasa (CK) deben medirse entre 2 y 3 veces por semana, y se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de miopatía.

Enzimas hepáticas

En ensayos controlados de co-administración en pacientes tratados con ezetimiba y una estatina, se han observado elevaciones sucesivas de las transaminasas (≥ 3 veces 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 se deberán someter 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 atorvastatina/ezetimiba o su retirada.

Atorvastatina/ezetimiba 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 atorvastatina/ezetimiba (ver sección 5.2).

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba administrada con fibratos. Si se sospecha de colestasis en un paciente que esté tomando ezetimiba y fenofibrato, se deben realizar pruebas de vesícula biliar e interrumpir este tratamiento (ver las secciones 4.5 y 4.8).

Ciclosporina

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

Anticoagulantes

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

Enfermedad pulmonar intersticial

Con algunas estatinas, 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, se debe interrumpir 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 directrices nacionales.

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa contiene sacarosa y sodio

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa, 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

Interacciones farmacodinámicas

Atorvastatina, un componente de Atorvastatina/Ezetimiba cinfa, 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 glucoproteína-P (gp-P) 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 fibríco y ezetimiba (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

Atorvastatina/ezetimiba

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

Efectos de otros medicamentos sobre atorvastatina/ezetimiba

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 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 co-administración 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 del paciente (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 co-administración con atorvastatina puede causar un aumento de la exposición a atorvastatina. Por tanto, se deberá considerar una dosis máxima menor de atorvastatina y se recomienda una adecuada monitorización clínica del paciente, 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 co-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 del transportador: Los inhibidores de proteínas transportadoras pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. La ciclosporina y el letermovir son ambos inhibidores de los transportadores implicados en la disponibilidad de atorvastatina, es decir OATP1B1/1B3, gp-P, y BCRP que provocan un aumento de la exposición sistémica a atorvastatina. (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores de captación en hepatocitos sobre la exposición a 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 tomen letermovir co-administrado 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. Si no se puede evitar la administración concomitante, se debe utilizar la dosis más baja de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes (ver sección 4.4).

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 (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/ezetimiba se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Ver también la 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.

Daptomicina: Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., atorvastatina) y daptomicina. Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda una supervisión clínica apropiada (ver sección 4.4).

Tabla 1: Efecto de los medicamentos co-administrados sobre la farmacocinética de atorvastatina

Medicamento co-administrado y régimen de administración	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Ratio del AUC ^{&}	Recomendación clínica [#]
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 coadministración con atorvastatina, no superar la dosis de 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 días	20 mg, DU	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg QD durante 28 días	8,7	
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).
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 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 coadministración con atorvastatina, se recomienda el uso de dosis de mantenimiento de

Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg QD durante 4 días	3,4	atorvastatina inferiores. A dosis de atorvastatina que superen 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Itraconazol 200 mg OD, 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 1400 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 4 días	2,3	
Letemovir 480 mg OD, 10 días	20 mg DU	3,29	Durante la co-administración con medicamentos que contengan letermovir, la dosis de atorvastatina no debe exceder de una dosis de 20 mg al día
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
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 28 días	1,74	Sin recomendaciones específicas.
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 la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, única dosis	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 de antiácidos que contienen hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 17 días	10 mg QD duración 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 (co-administrada)	40 mg DU	1,12	Si no se puede evitar la coadministración, 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 comenzar con la dosis inicial más baja y la monitorización clínica
			de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg QD, 7 días	40 mg DU	1,03	Se recomienda comenzar con la dosis 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 co-administración con boceprevir.

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento co-administrado más atorvastatina versus atorvastatina sola)

Ver las 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 de 1,3 veces de los inhibidores activos de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y metabolitos).

** Proporción basada en una única muestra tomada de 8 a 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;

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 atorvastatina/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 co-administrada en la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Se deberá tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimiba en el caso de tratamiento con ciclosporina. Se deberán monitorizar las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciban atorvastatina/ezetimiba y ciclosporina (ver sección 4.4).

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

Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse (ver sección 4.8). La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumentó moderadamente las concentraciones de ezetimiba total (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente).

No se ha estudiado la co-administración de ezetimiba con otros fibratos.

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

Efectos de atorvastatina/ezetimiba sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Atorvastatina

Digoxina: Cuando se co-administraron 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 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 2: *Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma conjunta*

Régimen de	Medicamento co-administrado
------------	-----------------------------

administración de atorvastatina	Medicamento/Dosis (mg)	Ratio del AUC ^{&}	Recomendaciones clínicas
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 microgramos	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 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 (fármaco co-administrado más atorvastatina versus atorvastatina sola). * La co-administración 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.

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

En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tiene efecto en la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida o midazolam durante la co-administración.

Cimetidina, co-administrada con ezetimiba, no tiene efecto en la biodisponibilidad de ezetimiba.

Anticoagulantes: En un estudio con veinte 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 notificaciones después de la comercialización de aumentos del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si atorvastatina/ezetimiba se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser monitorizado adecuadamente (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres potencialmente fértiles

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

Embarazo

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

Atorvastatina

No se ha establecido la seguridad de atorvastatina en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Se han notificado casos raros 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 precursor en la biosíntesis del colesterol. 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.

Por estas razones, no se debe utilizar atorvastatina/ezetimiba en mujeres que están embarazadas, que están intentando quedarse embarazadas o sospechan que están embarazadas. El tratamiento con atorvastatina/ezetimiba se debe interrumpir durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada (ver sección 4.3).

Ezetimiba

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo. Los estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia no han demostrado efectos lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Lactancia

Atorvastatina/ezetimiba está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Debido al potencial de reacciones adversas graves, las mujeres que toman atorvastatina/ezetimiba no deben amamantar a sus bebés. En ratas, la concentración plasmática de atorvastatina y sus metabolitos activos es similar a la de la leche. Estudios en ratas han mostrado que ezetimiba se secreta en la leche materna. Se desconoce si los principios activos de este medicamento son secretados en la leche materna humana.

Fertilidad

No se ha llevado a cabo ningún estudio de fertilidad con atorvastatina/ezetimiba.

Atorvastatina

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

Ezetimiba

Ezetimiba no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra. (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Atorvastatina/ezetimiba 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 $\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); y muy raras ($< 1/10\ 000$) y no conocidas (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuente	Poco frecuente	Raras	Muy raras	No conocida
Infecciones e infestaciones	nasofaringitis ¹				
Trastornos sanguíneos y linfáticos			trombocitopenia ¹		trombocitopenia ²
Trastornos del sistema inmune	reacciones alérgicas ¹			anafilaxia ¹	hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia y angioedema ²
Trastornos del metabolismo y la nutrición	hiperglucemia ¹	hipoglucemia ¹ , aumento de peso ¹ , anorexia ^{1,2} disminución del apetito ²			
Trastornos psiquiátricos		pesadillas ¹ , insomnio ¹			depresión ²
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza ^{1,2}	mareos ¹ , parestesia ^{1,2} , hipoestesia ¹ , disgeusia ¹ , amnesia ¹	neuropatía periférica ¹		mareos ² miastenia grave
Trastornos de la vista		visión borrosa ¹	alteración visual ¹		miastenia ocular
Trastornos del oído y el laberinto		acúfenos ¹		pérdida de audición ¹	
Trastornos vasculares		sofocos ² , hipertensión ²	vasculitis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	dolor faringolaríngeo ¹ , epistaxis ¹	tos ²			disnea ²
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento ¹ , flatulencia ^{1,2} , dispepsia ¹ , náusea ¹ , diarrea ^{1,2} , dolor abdominal ²	vómitos ¹ , dolor en la parte superior e inferior del abdomen ¹ , eructos ¹ , pancreatitis ¹ , dispepsia ² , enfermedad por reflujo gastroesofágico ² , náusea ² , boca seca ² , gastritis ²			pancreatitis ² , estreñimiento ²

Trastornos hepatobiliares		hepatitis ¹	colestasis ¹	insuficiencia hepática ¹	hepatitis ² , colelitiasis ² , colecistitis ²
Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos		urticaria ^{1,2} , prurito ^{1,2} , erupción cutánea ^{1,2} , alopecia ¹	edema angioneurótico ¹ , dermatitis ampollosa, incluido eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica ¹ , reacción liquenoide al fármaco		eritema multiforme ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	mialgia ^{1,2} , artralgia ¹ , dolor en las extremidades ¹ , espasmos musculares ¹ , inflamación de articulaciones ¹ , dolor de espalda ¹	dolor de cuello ^{1,2} , fatiga muscular ^{1,2} , artralgia ² , espasmos musculares ² , dolor de espalda ² , dolor en las extremidades ²	miopatía ¹ , miositis ¹ , rabdomiólisis ¹ , rotura muscular ¹ , tendinopatía a veces complicada con rotura ¹	síndrome similar al lupus ¹	miopatía necrotizante inmunomediada ¹ , miopatía / rabdomiólisis ² (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas				ginecomastia ¹	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga ²	malestar ¹ , astenia ^{1,2} , dolor del pecho ^{1,2} , dolor ² , edema periférico ^{1,2} , fatiga ¹ , pirexia ¹			
Exploraciones complementarias	prueba de función hepática anormal ¹ , aumento de creatina quinasa en sangre ¹ , ALT y/o AST aumentadas ²	positivo de glóbulos blancos en orina ¹ , aumento de creatina quinasa en sangre ² , aumento de gamma-glutamilttransferasa ² , prueba de función hepática anormal ²			

- ¹ Notificado con atorvastatina
- ² Reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de ezetimiba (en monoterapia o en combinación con una estatina) o notificadas tras la comercialización de ezetimiba, ya sea administrada sola o con una estatina.

Se observaron reacciones adversas en pacientes tratados con ezetimiba (n = 2.396) con una incidencia superior a placebo (n = 1.159) o en pacientes tratados con ezetimiba coadministrada con una estatina (n = 11.308) con una incidencia superior a los tratados con una estatina sola (n = 9.361). Las reacciones adversas post-comercialización procedían de notificaciones de ezetimiba administrada sola o con una estatina.

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/m², aumento de los triglicéridos, 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

Atorvastatina/Ezetimiba

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

Atorvastatina

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

Ezetimiba

En ensayos clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimiba a 15 sujetos sanos durante un periodo de hasta 14 días ó 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos, Combinaciones de varios fármacos modificadores de los lípidos, Código ATC: C10BA05.

Atorvastatina/ezetimiba 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

Atorvastatina/Ezetimiba

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. Atorvastatina/ezetimiba reduce las cifras elevadas de colesterol total (C-total), C-LDL, apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-no HDL) y aumenta el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) a través de la doble inhibición de la absorción y la síntesis del colesterol.

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 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 intenso 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.

Se ha demostrado que las disminuciones de C-total, C-LDL, y apolipoproteína B reduce el riesgo de eventos y mortalidad cardiovasculares.

Ezetimiba

Ezetimiba inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. 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 fibrótico 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 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.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con atorvastatina/ezetimiba en todos los subconjuntos de la población pediátrica en el tratamiento de hipercolesterolemia (ver sección 4.2 para información en uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Atorvastatina/Ezetimiba

Este medicamento ha demostrado que es bioequivalente a la co-administración de las dosis correspondientes de los comprimidos de ezetimiba y atorvastatina.

Absorción

Atorvastatina

Atorvastatina se absorbe rápidamente después de su administración oral; la concentración plasmática máxima (C_{max}) 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 recubiertos 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.

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.

Distribución

Atorvastatina

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

Ezetimiba

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

Biotransformación

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.

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.

Eliminación

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 de la glicoproteína-P (gp-P) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que pueden limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.

Ezetimiba

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

Pacientes de edad avanzada

Atorvastatina

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son mayores en los sujetos ancianos 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.

Ezetimiba

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

Insuficiencia hepática

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).

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 las secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia renal

Atorvastatina

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

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 ($n=9$). Este resultado no se considera clínicamente significativo. No es preciso realizar ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal

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.

Género

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.

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.

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

Atorvastatina/Ezetimiba

En estudios de administración conjunta de ezetimiba y estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los asociados habitualmente a las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solas, lo que es atribuible a interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas tras la co-administración. Tales interacciones no ocurrieron en los estudios clínicos. Se observaron miopatías en ratas solo después de la exposición a dosis que fueron 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*, ezetimiba administrada sola o co-administrada con estatinas, no mostró potencial genotóxico.

La co-administración de ezetimiba con estatinas no fue teratogénica en ratas. En conejas gestantes se observó una baja incidencia de deformaciones esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, número reducido de vértebras caudales).

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 teratogénico. 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

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.

Los ensayos convencionales *in vivo* e *in vitro* con ezetimiba no mostraron ninguna evidencia de potencial genotóxico.

Los estudios de carcinogenicidad con ezetimiba en roedores no mostraron un aumento de la incidencia de tumores.

Ezetimiba no presentó efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra, ni tampoco fue teratogénica 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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Carbonato cálcico
Hidroxipropilcelulosa
Polisorbato 80
Croscarmelosa sódica
Esferas de azúcar (contienen sacarosa y almidón de maíz)
Talco
Manitol
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
Povidona
Laurilsulfato de sodio
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula:

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 10 mg/10 mg cápsulas duras:

Tapa: dióxido de titanio (E-171), óxido de hierro amarillo (E-172), óxido de hierro rojo (E-172), óxido de hierro negro (E-172) y gelatina.

Cuerpo: dióxido de titanio (E-171), óxido de hierro amarillo (E-172) y gelatina.

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 20 mg/10 mg cápsulas duras:

Tapa: dióxido de titanio (E-171), óxido de hierro rojo (E-172) y gelatina.

Cuerpo: dióxido de titanio (E-171), óxido de hierro amarillo (E-172) y gelatina.

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 40 mg/10 mg cápsulas duras:

Tapa: dióxido de titanio (E-171), óxido de hierro amarillo (E-172), óxido de hierro rojo (E-172), óxido de hierro negro (E-172) y gelatina.

Cuerpo: dióxido de titanio (E-171), óxido de hierro amarillo (E-172) y gelatina.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de OPA/Al/PVC/Al en envases de 30 cápsulas duras dentro de una caja de cartón.

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 Cinfa, S.A.

Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta

31620 Huarte (Navarra) – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 10 mg/10 mg: 90.264

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 20 mg/10 mg: 90.265

Atorvastatina/Ezetimiba cinfa 40 mg/10 mg: 90.266

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

Fecha de la primera autorización: Abril 2025

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 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>