

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

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 10 mg/10 mg contiene 231,13 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg/20 mg contiene 254,51 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg/40 mg contiene 301,27 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg/80 mg contiene 394,79 mg de lactosa monohidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido de 10 mg/10 mg: Comprimidos recubiertos con película en forma de cápsula biconvexos, de color blanco a blanco roto, con «MU1» grabado en una cara y nada en la otra. El tamaño del comprimido es de aproximadamente 12,50 x 5,50 mm.

Comprimido de 10 mg/20 mg: Comprimidos recubiertos con película en forma de cápsula biconvexos, de color blanco a blanco roto, con «MU2» grabado en una cara y nada en la otra. El tamaño del comprimido es de aproximadamente 14,50 x 5,80 mm.

Comprimido de 10 mg/40 mg: Comprimidos recubiertos con película en forma de cápsula biconvexos, de color blanco a blanco roto, con «MU3» grabado en una cara y nada en la otra. El tamaño del comprimido es de aproximadamente 16,40 x 6,30 mm.

Comprimido de 10 mg/80 mg: Comprimidos recubiertos con película en forma de cápsula biconvexos, de color blanco a blanco roto, con «MU4» grabado en una cara y nada en la otra. El tamaño del comprimido es de aproximadamente 17,00 x 8,00 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de acontecimientos cardiovasculares

Ezetimiba/atorvastatina está indicado para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares (ver sección 5.1) en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA), estén o no previamente tratados con una estatina.

#### *Hipercolesterolemia*

Ezetimiba/atorvastatina está indicado como tratamiento complementario a la dieta en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o hiperlipidemia mixta cuando el uso de un producto en combinación se considera adecuado.

- pacientes no controlados adecuadamente con una estatina sola
- pacientes ya tratados con una estatina y ezetimiba

#### *Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)*

Ezetimiba/atorvastatina está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes adultos con HFHo. Los pacientes también pueden recibir tratamientos complementarios (p. ej., aféresis de lipoproteínas de baja densidad [LDL]).

## **4.2 Posología y forma de administración**

### Posología

#### *Hipercolesterolemia y/o cardiopatía coronaria (con antecedentes de SCA)*

El paciente debe llevar una dieta baja en lípidos adecuada y deberá mantener esa dieta durante el tratamiento con ezetimiba/atorvastatina.

El rango de administración de ezetimiba/atorvastatina es de entre 10 mg/10 mg/día y 10 mg/80 mg/día. La dosis habitual es de 10 mg/10 mg una vez al día. Cuando se vaya a iniciar el tratamiento o a ajustar la dosis, habrá que tomar en consideración el nivel de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) del paciente, su riesgo de cardiopatía coronaria y su respuesta al tratamiento de reducción del colesterol actual.

La dosis de ezetimiba/atorvastatina se deberá individualizar en función de la eficacia conocida de las distintas presentaciones de ezetimiba/atorvastatina (ver sección 5.1, Tabla 4) y la respuesta al tratamiento de reducción del colesterol actual. Los ajustes de la dosis se deben realizar a intervalos de 4 semanas o más.

La dosis de ezetimiba/atorvastatina en pacientes con HF homocigótica es de entre 10 mg/10 mg y 10 mg/80 mg diarios. Ezetimiba/atorvastatina se puede utilizar como complemento a otros tratamientos de reducción de lípidos (p. ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no están disponibles.

#### *Hipercolesterolemia familiar homocigótica*

La dosis de ezetimiba/atorvastatina en pacientes con HF homocigótica es de entre 10 mg/10 mg y 10 mg/80 mg diarios. ezetimiba/atorvastatina se puede utilizar como complemento a otros tratamientos de reducción de lípidos (p. ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o si tales tratamientos no están disponibles.

#### *Administración conjunta con otros medicamentos*

La administración de ezetimiba/atorvastatina debe tener lugar  $\geq 2$  horas antes o  $\geq 4$  horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

En pacientes que tomen los antivirales para la hepatitis C elbasvir/grazoprevir de forma conjunta con ezetimiba/atorvastatina, la dosis de ezetimiba/atorvastatina no debe superar los 10 mg/20 mg/día (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Ezetimiba/atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). Ezetimiba/atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba/atorvastatina en niños (ver sección 5.2). No se dispone de datos.

### Forma de administración

Ezetimiba/atorvastatina se administra por vía oral. Ezetimiba/atorvastatina se puede administrar en una única dosis 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 ezetimiba/atorvastatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia, así como en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos (ver sección 4.6).
- Ezetimiba/atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o niveles elevados de forma persistente e inexplicable de transaminasas séricas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN).
- Ezetimiba/atorvastatina está contraindicado en pacientes tratados con los antivirales para la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir.

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

### Miopatía/rabdomiolisis

Durante la experiencia poscomercialización con ezetimiba se han notificado casos de miopatía y rabdomiolisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiolisis estaban tomando una estatina de manera concomitante con ezetimiba. No obstante, se ha notificado rabdomiolisis muy raramente con la ezetimiba en monoterapia y muy raramente al añadir ezetimiba a otros agentes que se sabe llevan asociado un riesgo aumentado de rabdomiolisis.

Ezetimiba/atorvastatina contiene atorvastatina. La atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede en ocasiones raras afectar a los músculos esqueléticos y provocar mialgia, miositis y miopatía que puede progresar a rabdomiolisis, una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por niveles muy elevados de creatinfosfoquinasa (CPK) (> 10 veces el LSN), mioglobinemias y mioglobinuria, lo que puede dar lugar a insuficiencia renal.

### *Antes del tratamiento*

Ezetimiba/atorvastatina debe prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición a la rabdomiolisis. Antes de iniciar el tratamiento, es necesario determinar 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 cuando se consuman cantidades importantes de alcohol,
- en pacientes de edad avanzada (edad > 70 años), se deberá contemplar la necesidad de determinarlo en función de la presencia de otros factores de predisposición a la rabdomiolisis,
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 4.5) y poblaciones especiales incluidas subpoblaciones genéticas (ver sección 5.2).

En estas situaciones, se deberá valorar el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y se recomienda un seguimiento clínico.

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

### *Medición de la creatinfosfoquinasa*

La creatinfosfoquinasa (CPK) no debe medirse tras un ejercicio intenso ni en presencia de cualquier causa alternativa plausible de aumento de la CPK, ya que eso dificultaría la interpretación del valor obtenido. Si los niveles de CPK están significativamente elevados en la situación de partida (> 5 veces el LSN), deberán volver a medirse pasados de 5 a 7 días para confirmar los resultados.

### *Durante el tratamiento*

- Se debe indicar a los pacientes que comuniquen inmediatamente los dolores, calambres o debilidad muscular que experimenten, especialmente si van acompañados por malestar o fiebre o si los signos y síntomas musculares persisten tras suspender el tratamiento con ezetimiba/atorvastatina.
- Si tales síntomas se producen mientras un paciente está recibiendo tratamiento con ezetimiba/atorvastatina, se deberán determinar sus niveles de CPK. Si esos niveles resultan estar significativamente elevados (> 5 veces el LSN), se deberá interrumpir el tratamiento.
- Si los síntomas musculares son graves y provocan molestias cotidianas, aun cuando los niveles de CPK estén elevados a  $\leq 5$  veces el LSN, se deberá contemplar la suspensión del tratamiento.
- Si los síntomas se resuelven y los niveles de CPK vuelven a la normalidad, se podrá contemplar la reintroducción de ezetimiba/atorvastatina o la introducción de otro medicamento que contenga estatinas a la dosis más baja y con un seguimiento estrecho.
- Se debe suspender el uso de ezetimiba/atorvastatina si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CPK (>10 veces el LSN) o si se diagnostica o sospecha la presencia de rabdomiolisis.
- Ha habido notificaciones muy raras de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y niveles elevados de creatinquinasa sérica, que persisten pese a la suspensión del tratamiento con estatinas.

Debido al componente atorvastatina presente en ezetimiba/atorvastatina, el riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando se administra ezetimiba/atorvastatina de manera concomitante con ciertos medicamentos que pueden hacer aumentar la concentración plasmática de atorvastatina, como inhibidores potentes del CYP3A4 o proteínas de transporte (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, quetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de proteasas del VIH como ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía puede verse también aumentado con el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fíbrico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicina o niacina. Si es posible, en lugar de esos medicamentos se deberá contemplar el uso de tratamientos alternativos (que no presenten interacciones) (ver sección 4.8).

En los casos en que sea necesaria la administración conjunta de esos medicamentos con ezetimiba/atorvastatina, se deberá valorar atentamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concurrente. Cuando los pacientes estén recibiendo medicamentos que hacen aumentar la concentración plasmática de atorvastatina, se recomienda utilizar una dosis máxima más baja de ezetimiba/atorvastatina. De forma adicional, en el caso de inhibidores potentes del CYP3A4, se debería contemplar el uso de una dosis inicial más baja de ezetimiba/atorvastatina y se recomienda un seguimiento clínico adecuado de esos pacientes (ver sección 4.5).

La atorvastatina no se debe administrar de manera conjunta con formulaciones sistémicas de ácido fusídico ni en los 7 días posteriores a la suspensión de un tratamiento con ácido fusídico. En pacientes para los que se considere esencial el uso de ácido fusídico sistémico, se deberá suspender el tratamiento con estatinas a lo largo de todo el tratamiento con ácido fusídico. Ha habido notificaciones de rabdomiolisis (incluidas muertes) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se debe indicar al paciente que acuda al médico de inmediato si experimenta cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad a la palpación muscular.

El tratamiento con estatinas podrá reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, en las que se necesite un uso prolongado de ácido fusídico sistémico, p. ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de coadministración de ezetimiba/atorvastatina con el ácido fusídico se deberá contemplar únicamente caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

#### Daptomicina

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiolisis con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., atorvastatina y ezetimiba/atorvastatina) coadministrados con daptomicina. Se deben tomar precauciones cuando se prescriban inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con daptomicina, ya que ambos agentes pueden provocar miopatía y/o rabdomiolisis cuando se administran por separado. Se deberá contemplar la suspensión temporal de ezetimiba/atorvastatina en pacientes que tomen daptomicina salvo que los beneficios de la administración concomitante superen al riesgo. Consultar la información de prescripción de la daptomicina para obtener información adicional sobre esa posible interacción con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., atorvastatina y ezetimiba/atorvastatina) y orientación adicional sobre el seguimiento (ver sección 4.5).

#### Miastenia gravis y miastenia ocular

En pocos casos, se ha notificado que las estatinas han inducido miastenia gravis o miastenia ocular o han agravado las preexistentes (ver sección 4.8). En caso de agravamiento de los síntomas, se deberá suspender el uso de ezetimiba/atorvastatina. Se han notificado recidivas tras (re)administrar la misma estatina u otra diferente.

#### Enzimas hepáticas

En ensayos controlados de coadministración en pacientes que recibían ezetimiba y atorvastatina, se han observado elevaciones consecutivas de transaminasas ( $\geq 3$  veces el límite superior de la normalidad [LSN]) (ver sección 4.8).

Se deben realizar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y periódicamente con posterioridad. A los pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma que sugiera daño hepático se les deben realizar pruebas de la función hepática. Los pacientes que desarrollen niveles aumentados de transaminasas deberán ser objeto de seguimiento hasta la resolución de las anomalías. Si el aumento de las transaminasas por encima de 3 veces el LSN persiste, se recomienda reducir la dosis o suspender ezetimiba/atorvastatina.

Ezetimiba/atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol o tengan antecedentes de enfermedad hepática.

#### Insuficiencia hepática

Debido a los efectos desconocidos de la exposición aumentada a la ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda el uso de ezetimiba/atorvastatina (ver sección 5.2).

#### Fibratos

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

#### Ciclosporina

Se deberá tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimiba/atorvastatina en un escenario de tratamiento con ciclosporina. Se debe realizar un seguimiento de las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciban ezetimiba/atorvastatina y ciclosporina (ver sección 4.5).

#### Anticoagulantes

Si se añade ezetimiba/atorvastatina a warfarina, otro anticoagulante cumarínico o fluindiona, se deberá monitorizar adecuadamente el cociente internacional normalizado (INR) (ver sección 4.5).

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

En un análisis retrospectivo de los subtipos de ictus en pacientes sin cardiopatía coronaria (CC) que habían sufrido recientemente un ictus o accidente isquémico transitorio (AIT), hubo una incidencia mayor de ictus hemorrágico en pacientes que habían iniciado un tratamiento con 80 mg de atorvastatina en comparación con el placebo. El riesgo aumentado se apreciaba particularmente en pacientes con infarto lacunar o ictus hemorrágico previo en el momento de la incorporación al estudio. Para pacientes con infarto lacunar o ictus hemorrágico previo, el balance entre riesgos y beneficios del tratamiento con 80 mg de atorvastatina no está claro y se debe tomar en consideración atentamente el posible riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento (ver sección 5.1).

#### Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con el tratamiento de larga duración (ver sección 4.8). Sus manifestaciones 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 suspender el tratamiento con estatinas.

#### Diabetes mellitus

Hay datos que sugieren que las estatinas como clase elevan la glucosa sanguínea y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes futura, pueden producir un nivel de hiperglucemia que haga pertinente un abordaje formal de la diabetes. Ese riesgo, no obstante, se ve compensado por la reducción del riesgo vascular al tomar estatinas y por tanto no debería ser razón para la suspensión del tratamiento con estatinas. Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas entre 5,6 y 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deben ser objeto de seguimiento tanto clínico como bioquímico con arreglo a las pautas nacionales.

#### **Ezetimiba/Atorvastatina Intas contiene sodio**

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

#### **Ezetimiba/Atorvastatina Intas 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg y 10 mg/40 mg contienen lactosa**

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Hay múltiples mecanismos que pueden contribuir a interacciones potenciales con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los medicamentos o productos a base de plantas que inhiben determinadas enzimas (p. ej., CYP3A4) y/o vías mediadas por transportadores (p. ej., OATP1B) pueden hacer aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y dar lugar a un riesgo aumentado de miopatía/rabdomiolisis.

**Consultar la información de prescripción de todos los medicamentos que se utilicen de manera concomitante para obtener información adicional sobre sus posibles interacciones con la atorvastatina y/o potencial de alteración de enzimas o transportadores así como los posibles ajustes de dosis y pauta de administración.**

#### Interacciones farmacodinámicas

La atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es sustrato de transportadores hepáticos, los polipéptidos de transporte aniónico orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de la atorvastatina son sustratos de OATP1B1. La atorvastatina está identificada asimismo como sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), lo que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de la atorvastatina (ver sección 5.2).

La administración concomitante de medicamentos que sean inhibidores del CYP3A4 o de proteínas de transporte puede dar lugar a concentraciones plasmáticas aumentadas de atorvastatina y a un riesgo aumentado de miopatía. El riesgo podría asimismo verse aumentado durante la administración concomitante de ezetimiba/atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como los derivados del ácido fibrótico y la ezetimiba (ver sección 4.4).

## Interacciones farmacocinéticas

### *Ezetimiba/atorvastatina*

No se vio ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa al administrar ezetimiba conjuntamente con atorvastatina.

### *Efectos de otros medicamentos sobre ezetimiba/atorvastatina*

#### *Ezetimiba*

*Antiácidos:* La administración concomitante de antiácidos redujo la velocidad de absorción de la ezetimiba pero no tuvo ningún efecto en la biodisponibilidad de la ezetimiba. Esa velocidad de absorción reducida no se considera clínicamente significativa.

*Colestiramina:* La administración concomitante de colestiramina redujo el área bajo la curva (ABC) media de la ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55 %. La reducción adicional del colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) debida a la adición de ezetimiba/atorvastatina a la colestiramina podría verse aminorada por esta interacción (ver sección 4.2).

*Ciclosporina:* En un estudio de ocho pacientes trasplantados de riñón con un aclaramiento de la creatinina >50 ml/minuto y tratados con una dosis estable de ciclosporina, una única dosis de 10 mg de ezetimiba dio lugar a un aumento en 3,4 veces (intervalo de entre 2,3 y 7,9 veces) del ABC media de la ezetimiba total en comparación con una población de control sana que había recibido la ezetimiba sola en otro estudio (n=17). En un estudio diferente, un paciente de trasplante de riñón con insuficiencia renal severa que recibía ciclosporina y otros varios medicamentos presentó una exposición 12 veces mayor a la ezetimiba total en comparación con controles concurrentes que recibían la ezetimiba sola. En un estudio de dos períodos con diseño cruzado y doce participantes sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una única dosis de 100 mg de ciclosporina el día 7 dio lugar a un aumento medio del ABC de la ciclosporina del 15 % (intervalo de entre una reducción del 10 % y un aumento del 51 %) en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado del efecto de la coadministración de ezetimiba sobre la exposición a la ciclosporina en pacientes de trasplante renal. Se deben tomar precauciones cuando se inicie el uso de ezetimiba/atorvastatina en un escenario de tratamiento con ciclosporina. Se debe realizar un seguimiento de las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciban ezetimiba/atorvastatina y ciclosporina (ver sección 4.4).

*Fibratos:* La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumentó las concentraciones de ezetimiba total en aproximadamente 1,5 y 1,7 veces respectivamente. Aunque esos aumentos no se consideran clínicamente significativos, no se recomienda la administración conjunta de ezetimiba/atorvastatina con fibratos (ver sección 4.4).

#### *Atorvastatina*

*Inhibidores del CYP3A4:* Se ha visto que los inhibidores potentes del CYP3A4 dan lugar a concentraciones muy aumentadas de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica a continuación). La coadministración con inhibidores del CYP3A4 potentes (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, quetoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados en el tratamiento del VHC [p. ej., elbasvir/grazoprevir] e inhibidores de proteasas del VIH como ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) debe evitarse en la medida de lo posible. En los casos en los que no se pueda evitar la administración conjunta de esos medicamentos con ezetimiba/atorvastatina, se debería contemplar el uso de dosis iniciales y máximas de ezetimiba/atorvastatina más bajas y se recomienda un seguimiento clínico adecuado del paciente (ver Tabla 1).

Los inhibidores moderados del CYP3A4 (p. ej., eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden hacer aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver Tabla 1). Se ha observado un riesgo aumentado de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacciones evaluando los efectos de amiodarona o verapamilo sobre la atorvastatina. Se sabe

que tanto la amiodarona como el verapamilo inhiben la actividad del CYP3A4 y su administración conjunta con ezetimiba/atorvastatina podría dar lugar a una exposición aumentada a la atorvastatina. Por lo tanto, se debería contemplar utilizar una dosis máxima de ezetimiba/atorvastatina más baja y se recomienda un seguimiento clínico adecuado del paciente cuando se administre de manera concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4. Se recomienda un seguimiento clínico adecuado tras iniciar o ajustar la dosis del inhibidor.

*Inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés):* La administración concomitante de medicamentos que sean inhibidores de BCRP (p. ej., elbasvir y grazoprevir) puede dar lugar a concentraciones plasmáticas aumentadas de atorvastatina y a un riesgo aumentado de miopatía; por lo tanto, se debería contemplar el ajuste de la dosis de atorvastatina en función de la dosis prescrita. La administración concomitante de elbasvir y grazoprevir con atorvastatina aumenta las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en 1,9 veces (ver Tabla 1); por lo tanto, la dosis de ezetimiba/atorvastatina no debería exceder los 10 mg/20 mg diarios en pacientes que reciban medicamentos concomitantes que contengan elbasvir o grazoprevir (ver secciones 4.2 y 4.4).

*Inductores del citocromo P450 3A4:* La administración concomitante de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (p. ej., efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede dar lugar a reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al doble mecanismo de interacción de la rifampicina (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador de captación por los hepatocitos OATP1B1), se recomienda que la administración conjunta de ezetimiba/atorvastatina con rifampicina sea simultánea, ya que la administración retardada de la atorvastatina tras la administración de rifampicina ha sido relacionada con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Se desconoce, no obstante, el efecto de la rifampicina en las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos y, si no se puede evitar la administración conjunta, se debería realizar un seguimiento atento de los pacientes en cuanto a eficacia.

*Inhibidores de transportadores:* Los inhibidores de proteínas de transporte (p. ej., ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica de la atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de inhibición de transportadores de captación hepática en las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos. Si no se puede evitar la administración conjunta, se recomienda una reducción de la dosis de ezetimiba/atorvastatina y el seguimiento clínico de la eficacia (ver Tabla 1).

*Gemfibrozilo / derivados del ácido fibríco:* El uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente con acontecimientos relacionados con los músculos, incluida rabiomiolisis. El riesgo de esos acontecimientos podría verse aumentado con el uso concomitante de derivados del ácido fibríco y atorvastatina.

*Ezetimiba:* El uso de ezetimiba sola se asocia con acontecimientos relacionados con los músculos, incluida rabiomiolisis. El riesgo de esos acontecimientos podría por tanto verse aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda un seguimiento clínico adecuado de esos pacientes.

*Colestipol:* Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron más bajas (aproximadamente un 25 %) cuando se administró colestipol junto con la atorvastatina. No obstante, los efectos lipídicos cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol fueron mayores que cuando se administró cualquiera de esos medicamentos por sí solo.

*Ácido fusídico:* El riesgo de miopatía incluida rabiomiolisis podría verse aumentado por la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. Hasta el momento se desconoce el mecanismo de esa interacción (si es farmacodinámica, farmacocinética o ambas cosas). Ha habido notificaciones de rabiomiolisis (incluidas muertes) en pacientes que recibieron esta combinación de medicamentos.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico resulta necesario, se debería suspender el tratamiento con atorvastatina a lo largo de todo el tratamiento con ácido fusídico. **Ver también la sección 4.4.**

*Colchicina:* Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía cuando se administró atorvastatina conjuntamente con colchicina, por lo que se deben tomar precauciones cuando se prescriba atorvastatina con colchicina.

*Daptomicina:* El riesgo de miopatía y/o rabdomiolisis podría verse aumentado por la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y daptomicina. Se deberá contemplar la suspensión temporal de ezetimiba/atorvastatina en pacientes que tomen daptomicina salvo que los beneficios de la administración concomitante superen al riesgo (ver sección 4.4).

*Boceprevir:* La exposición a atorvastatina resultó aumentada cuando se administró junto con boceprevir. Cuando sea necesaria la administración conjunta con ezetimiba/atorvastatina, se debería contemplar el inicio del tratamiento con la dosis más baja posible de ezetimiba/atorvastatina, ajustándola después al alza para lograr el efecto clínico deseado mientras se vigila su seguridad y sin superar una dosis diaria de 10 mg/20 mg. Para pacientes que ya estén tomando ezetimiba/atorvastatina, la dosis de ezetimiba/atorvastatina durante la administración conjunta con boceprevir no debería superar los 10 mg/20 mg diarios.

#### *Efectos de Ezetimiba/Atorvastatina Intas sobre la farmacocinética de otros medicamentos*

##### *Ezetimiba*

En estudios preclínicos, se ha visto que la ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre la ezetimiba y medicamentos que se sabe son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la N-acetiltransferasa.

*Anticoagulantes:* La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo ningún efecto significativo en la biodisponibilidad de la warfarina ni en el tiempo de protrombina en un estudio realizado con doce varones adultos sanos. No obstante, ha habido notificaciones poscomercialización de un cociente internacional normalizado (INR) aumentado en pacientes que habían recibido ezetimiba añadida a warfarina o a fluidiona. Si se añade ezetimiba/atorvastatina a warfarina, otro anticoagulante cumarínico o fluidiona, se deberá monitorizar adecuadamente el INR (ver sección 4.4).

##### *Atorvastatina*

*Digoxina:* Cuando se administraron de manera concomitante múltiples dosis de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones en estado estacionario de la digoxina aumentaron ligeramente. Los pacientes que tomen digoxina deben ser objeto de un seguimiento adecuado.

*Anticonceptivos orales:* La administración concomitante de atorvastatina con anticonceptivos orales dio lugar a aumentos en las concentraciones plasmáticas de noretisterona y etinilestradiol.

*Warfarina:* En un estudio clínico de pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina, la administración conjunta de 80 mg diarios de atorvastatina con la warfarina provocó una pequeña reducción de en torno a 1,7 segundos del tiempo de protrombina durante los 4 primeros días de administración, volviendo el valor a la normalidad en un plazo de 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque únicamente se han notificado casos muy raros de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, en pacientes que tomen anticoagulantes cumarínicos se deberá determinar el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con ezetimiba/atorvastatina y después durante la etapa temprana de tratamiento con la frecuencia suficiente para garantizar que no se produzca ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina.

Una vez que se haya documentado un tiempo de protrombina estable, el seguimiento de los tiempos de protrombina podrá realizarse a los intervalos habitualmente recomendados para pacientes en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis de ezetimiba/atorvastatina o se interrumpe su administración, deberá repetirse de nuevo el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no ha sido asociado con hemorragias o cambios del tiempo de protrombina en pacientes que no tomaran anticoagulantes.

**Tabla 1**  
**Efecto de medicamentos coadministrados en la farmacocinética de la atorvastatina**

Medicamento coadministrado y pauta de administración	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio del ABC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg 2VD/ Ritonavir 200 mg 2VD, 8 días (días 14 a 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	↑ 9,4 veces	En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta con atorvastatina, no superar los 10 mg de atorvastatina al día. Se recomienda un seguimiento clínico de esos pacientes.
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg 1VD durante 28 días	↑ 8,7 veces	
Lopinavir 400 mg 2VD/ Ritonavir 100 mg 2VD, 14 días	20 mg 1VD durante 4 días	↑ 5,9 veces	En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta con atorvastatina, se recomiendan dosis de mantenimiento de atorvastatina más bajas. A dosis de atorvastatina por encima de 20 mg, se recomienda un seguimiento clínico de esos pacientes.
Claritromicina 500 mg 2VD, 9 días	80 mg 1VD durante 8 días	↑ 4,4 veces	
Saquinavir 400 mg 2VD/ Ritonavir 300 mg 2VD desde los días 5-7, aumentados a 400 mg 2VD el día 8, días 5-18, 30 minutos después de la administración de atorvastatina	40 mg 1VD durante 4 días	↑ 3,9 veces	
Darunavir 300 mg 2VD/ Ritonavir 100 mg 2VD, 9 días	10 mg 1VD durante 4 días	↑ 3,3 veces	En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta con atorvastatina, se recomiendan dosis de mantenimiento de atorvastatina más bajas. A dosis de atorvastatina por encima de 40 mg, se recomienda un seguimiento clínico de esos pacientes.
Itraconazol 200 mg 1VD, 4 días	40 mg DU	↑ 3,3 veces	
Fosamprenavir 700 mg 2VD/ Ritonavir 100 mg 2VD, 14 días	10 mg 1VD durante 4 días	↑ 2,5 veces	
Fosamprenavir 1400 mg 2VD, 14 días	10 mg 1VD durante 4 días	↑ 2,3 veces	
Nelfinavir 1250 mg 2VD, 14 días	10 mg 1VD durante 28 días	↑ 1,7 veces <sup>^</sup>	No hay recomendación específica.
Zumo de pomelo, 240 ml 1VD*	40 mg DU	↑ 37 %	No se recomienda la ingesta concomitante de

			grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 mg 1VD, 28 días	40 mg DU	↑ 51 %	Tras el inicio o el ajuste de la dosis de diltiazem, se recomienda un seguimiento clínico adecuado de esos pacientes.
Eritromicina 500 mg 4VD, 7 días	10 mg DU	↑ 33 % <sup>^</sup>	Se recomienda una dosis máxima más baja y un seguimiento clínico de esos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg DU	↑ 18 %	No hay recomendación específica.
Cimetidina 300 mg 4VD, 2 semanas	10 mg 1VD durante 4 semanas	↓ menos del 1 % <sup>^</sup>	No hay recomendación específica.
Suspensión de antiácidos con hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml, 4VD, 2 semanas	10 mg 1VD durante 4 semanas	↓ 35 % <sup>^</sup>	No hay recomendación específica.
Efavirenz 600 mg 1VD, 14 días	10 mg durante 3 días	↓ 41 %	No hay recomendación específica.
Rifampicina 600 mg 1VD, 7 días (administración conjunta)	40 mg DU	↑ 30 %	Si no se puede evitar la administración conjunta, se recomienda la administración conjunta simultánea de atorvastatina y rifampicina, con seguimiento clínico.
Rifampicina 600 mg 1VD, 5 días (dosis separadas)	40 mg DU	↓ 80 %	
Gemfibrozilo 600 mg 2VD, 7 días	40 mg DU	↑ 35 %	No se recomienda.
Fenofibrato 160 mg 1VD, 7 días	40 mg DU	↑ 3 %	No se recomienda.
Boceprevir 800 mg 3VD, 7 días	40 mg DU	↑ 2,3 veces	Se recomienda una dosis inicial más baja y un seguimiento clínico de esos pacientes. Durante la administración conjunta con boceprevir, la dosis de atorvastatina no debe superar los 20 mg diarios.

Elbasvir 50 mg 1VD/ Grazoprevir 200 mg 1VD, 13 días	10 mg DU	↑ 1,94 veces	Durante la administración conjunta con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir, la dosis de atorvastatina no debe superar los 20 mg diarios.
Glecaprevir 400 mg 1VD/ Pibrentasvir 120 mg 1VD, 7 días	10 mg 1VD durante 7 días	↑ 8,3 veces	La administración conjunta con medicamentos que contengan glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4.3).

& Los datos expresados como un cambio de X veces representan un cociente simple entre la administración conjunta y la de atorvastatina sola (es decir, 1 vez = no hay cambio). Los datos expresados como un cambio en % representan la diferencia porcentual con respecto a la atorvastatina sola (es decir, 0 % = no hay cambio).

# Con respecto a la significancia clínica, ver secciones 4.4 y 4.5.

\* Contiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y puede hacer aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por el CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo dio lugar también a una reducción del ABC del 20,4 % para el metabolito ortohidroxi activo. Grandes cantidades de zumo de pomelo (por encima de 1,2 litros al día durante 5 días) aumentaron el ABC de la atorvastatina en 2,5 veces y el ABC de sustancias activas (atorvastatina y metabolitos).

^ Actividad equivalente de atorvastatina total

Un aumento se indica como «↑» y una disminución como «↓»

1VD = una vez al día; DU = dosis única; 2VD = dos veces al día; 3VD = tres veces al día; 4VD = cuatro veces al día

**Tabla 2**  
**Efecto de la atorvastatina en la farmacocinética de medicamentos coadministrados**

Atorvastatina y pauta de administración	Medicamento coadministrado		
	Medicamento/ dosis (mg)	Cambio del ABC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica
80 mg 1VD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg 1VD, 20 días	↑ 15 %	Los pacientes que tomen digoxina deben ser objeto de un seguimiento adecuado.
40 mg 1VD durante 22 días	Anticonceptivos orales 1VD, 2 meses -noretisterona 1 mg -etinilestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	No hay recomendación específica.
80 mg 1VD durante 15 días	* Fenazona, 600 mg DU	↑ 3 %	No hay recomendación específica.
10 mg 1VD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg 2VD, 14 días	↓ 27 %	No hay recomendación específica.

<sup>&</sup> Los datos expresados como un cambio en % representan la diferencia porcentual con respecto a la atorvastatina sola (es decir, 0 % = no hay cambio).

\* La administración conjunta de múltiples dosis de atorvastatina y fenazona mostró poco o ningún efecto detectable en el aclaramiento de la fenazona.

Un aumento se indica como «↑» y una disminución como «↓»

1VD = una vez al día; DU = dosis única; 2VD = 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 por lo general la suspensión de medicamentos reductores de lípidos durante el embarazo debería tener poco impacto en el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria.

##### *Ezetimiba/Atorvastatina Intas*

Ezetimiba/atorvastatina está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). No hay datos clínicos relativos al uso de ezetimiba/atorvastatina durante el embarazo. No debe utilizarse ezetimiba/torvastatina en mujeres embarazadas, que estén intentando quedarse embarazadas o que sospechen que puedan estarlo. El tratamiento con ezetimiba/torvastatina debe suspenderse durante todo 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 preñadas arrojó un aumento relacionado con el producto experimental de la variación esquelética «reducción de la osificación de las esternebras» en el grupo de ezetimiba/atorvastatina en dosis altas. Eso podría estar relacionado con la disminución observada de los pesos fetales. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de deformidades esqueléticas (esternebras fusionadas, vértebras caudales fusionadas y variación asimétrica de las esternebras).

##### *Atorvastatina*

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido notificaciones raras de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El tratamiento de la madre con atorvastatina podría reducir los niveles fetales de mevalonato, que es un precursor de la biosíntesis de colesterol.

#### *Ezetimiba*

No hay datos clínicos relativos al uso de ezetimiba durante el embarazo. Los estudios realizados en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia no han mostrado evidencia de efectos nocivos ni directos ni indirectos en el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

#### Lactancia

Ezetimiba/atorvastatina está contraindicado durante la lactancia. Debido al potencial de reacciones adversas graves, las mujeres que estén tomando ezetimiba/atorvastatina no deben dar el pecho. Los estudios realizados en ratas han mostrado que la ezetimiba se excreta en la leche materna. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son similares a las encontradas en la leche. Se desconoce si los principios activos de ezetimiba/atorvastatina se excretan en la leche materna humana. (Ver sección 4.3.)

#### Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con ezetimiba/atorvastatina.

#### *Atorvastatina*

En estudios realizados en animales, la atorvastatina no tuvo ningún efecto en la fertilidad de machos o hembras.

#### *Ezetimiba*

La ezetimiba no tuvo ningún efecto en la fertilidad de ratas machos o hembras.

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

Ezetimiba/atorvastatina tiene un efecto inapreciable sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, cuando se vaya a conducir vehículos o utilizar máquinas se deberá tener en cuenta que ha habido notificaciones de mareos.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de ezetimiba/atorvastatina (o una administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina equivalente a ezetimiba/atorvastatina) en más de 2.400 pacientes participantes en 7 ensayos clínicos.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos de ezetimiba/atorvastatina (o una administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina equivalente a ezetimiba/atorvastatina), ezetimiba o atorvastatina, o notificadas tras el uso poscomercialización de ezetimiba/atorvastatina, ezetimiba o atorvastatina se recogen en la Tabla 3. Esas reacciones se presentan por clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

### **Tabla 3**

## Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas Frecuencia	Reacción adversa
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Poco frecuentes	gripe
Frecuencia no conocida	nasofaringitis
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuencia no conocida	trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuencia no conocida	hipersensibilidad, incluida anafilaxia, angioedema, erupción y urticaria
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuencia no conocida	apetito disminuido; anorexia; hiperglucemia; hipoglucemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Poco frecuentes	depresión; insomnio; trastornos del sueño
Frecuencia no conocida	pesadillas
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Poco frecuentes	mareo; disgeusia; cefalea; parestesia
Frecuencia no conocida	hipoestesia; amnesia; neuropatía periférica; miastenia gravis
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuencia no conocida	visión borrosa; deterioro visual; miastenia ocular
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Frecuencia no conocida	acúfenos; pérdida de audición
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Poco frecuentes	bradicardia sinusal
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes	sofocos
Frecuencia no conocida	hipertensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes	disnea
Frecuencia no conocida	tos; dolor faringolaríngeo; epistaxis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	diarrea
Poco frecuentes	molestia abdominal; distensión abdominal; dolor abdominal; dolor abdominal bajo; dolor abdominal alto; estreñimiento; dispepsia; flatulencia; defecación frecuente; gastritis; náuseas; molestias en el estómago
Frecuencia no conocida	pancreatitis; enfermedad por reflujo gastroesofágico; eructos; vómitos; sequedad bucal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuencia no conocida	hepatitis; colelitiasis; colecistitis; colestasis; insuficiencia hepática mortal o no mortal
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	acné; urticaria

Frecuencia no conocida	alopecia; erupción cutánea; prurito; eritema multiforme; edema angioneurótico; dermatosis ampollosa incluidos eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	mialgia
Poco frecuentes	artralgia; dolor de espalda; fatiga muscular; espasmos musculares; debilidad muscular; dolor en extremidades
Frecuencia no conocida	miopatía/rabdomiolisis; rotura muscular; tendinopatía, en ocasiones complicada por rotura; dolor de cuello; hinchazón articular; miositis; síndrome tipo lupus; miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Frecuencia no conocida	ginecomastia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Poco frecuentes	astenia; fatiga; malestar; edema
Frecuencia no conocida	dolor torácico; dolor; edema periférico; pirexia
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Poco frecuentes	ALT y/o AST elevadas; fosfatasa alcalina elevada; creatinfosfoquinasa (CPK) en sangre elevada; gamma glutamiltransferasa elevada; enzimas hepáticas elevadas; prueba de función hepática anormal; aumento de peso
Frecuencia no conocida	Leucocitos en orina positivos

### Valores analíticos

En ensayos clínicos controlados, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST  $\geq 3$  veces el LSN, consecutivamente) para pacientes tratados con ezetimiba/atorvastatina fue del 0,6 %. Esas elevaciones fueron por lo general asintomáticas, no asociadas a colestasis, y volvieron a la situación de partida de manera espontánea o tras suspenderse el tratamiento. (Ver sección 4.4.)

Los acontecimientos adversos siguientes han sido notificados con algunas estatinas:

- disfunción sexual
- casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con el tratamiento de larga duración (ver sección 4.4)
- diabetes mellitus: su frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa en sangre en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/L, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

### *Ezetimiba/atorvastatina*

En caso de sobredosis, se deben tomar medidas sintomáticas y de apoyo. Se deben realizar pruebas de la función hepática y un seguimiento de los valores de CPK en suero.

### *Ezetimiba*

En estudios clínicos, la administración de ezetimiba en dosis de 50 mg/día a 15 sujetos sanos durante un periodo hasta 14 días o 40 mg/día a 18 pacientes con hiperlipidemia primaria durante un periodo de hasta 56 días fue en general bien tolerada. Se han notificado algunos casos de sobredosis; la mayoría no estaban asociados a experiencias adversas. Las reacciones adversas notificadas no han sido graves. En animales, no se observó toxicidad tras la administración de dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba a ratas y ratones y 3.000 mg/kg a perros.

### *Atorvastatina*

Debido a la amplia unión de la atorvastatina a las proteínas plasmáticas, no es de esperar que la hemodiálisis aumente de manera significativa el aclaramiento de la atorvastatina.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de lípidos, Código ATC: C10BA05

Ezetimiba/atorvastatina es un medicamento reductor de lípidos que inhibe de manera selectiva la absorción intestinal de colesterol y esteroides vegetales relacionados e inhibe la síntesis endógena de colesterol.

#### Mecanismo de acción

##### *Ezetimiba/atorvastatina*

El colesterol plasmático procede de la absorción intestinal y de la síntesis endógena.

Ezetimiba/atorvastatina contiene ezetimiba y atorvastatina, dos compuestos reductores de lípidos con mecanismos de acción complementarios. ezetimiba/atorvastatina reduce los niveles elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y colesterol no HDL (C-no-HDL) y aumenta el colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) (C-HDL) mediante una doble inhibición de la absorción y la síntesis de colesterol.

##### *Ezetimiba*

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

Ezetimiba se sitúa en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, dando lugar a una disminución del aporte de colesterol intestinal al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y estos dos mecanismos diferentes juntos proporcionan una reducción complementaria del colesterol. En un estudio clínico de 2 semanas con 18 pacientes hipercolesterolémicos, la ezetimiba inhibió la absorción intestinal de colesterol en un 54 % en comparación con el placebo.

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de la ezetimiba en la inhibición de la absorción de colesterol. La ezetimiba inhibió la absorción de [<sup>14</sup>C]-colesterol sin ningún efecto en la absorción de 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 de la velocidad responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A en mevalonato, que es un precursor de esteroides incluido el colesterol. Los triglicéridos y el colesterol del hígado se incorporan a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y se liberan al plasma para su aporte a tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y se catabolizan principalmente a través de un receptor con alta afinidad por las LDL (receptor de LDL).

Atorvastatina reduce el colesterol plasmático y las concentraciones séricas de lipoproteínas mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa y consiguientemente la biosíntesis de colesterol en el hígado y aumenta el número de receptores de LDL presentes en la superficie celular hepática para una mejor captación y catabolización de las LDL.

Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. La atorvastatina produce un aumento profundo y sostenido de la actividad de receptores de LDL acoplado con un cambio para bien de la calidad de las partículas de LDL circulantes. La atorvastatina resulta eficaz para reducir el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que no suele responder a los medicamentos reductores de lípidos.

En un estudio de respuesta a dosis, se ha visto que la atorvastatina reduce las concentraciones de C-total (30 % - 46 %), C-LDL (41 % - 61 %), apolipoproteína B (34 % - 50 %) y triglicéridos (14 % - 33 %) mientras que produce aumentos variables de C-HDL y apolipoproteína A1. Esos resultados se observan de forma consistente en los grupos de pacientes con hipercolesterolemia heterocigótica familiar, formas no familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mixta, incluidos pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina.

### Eficacia clínica y seguridad

En estudios clínicos controlados, ezetimiba/atorvastatina redujo de manera significativa los niveles de C-total, C-LDL, Apo B y TG y aumentó los de C-HDL en pacientes con hipercolesterolemia.

### *Hipercolesterolemia primaria*

En un estudio controlado con placebo, se asignó de manera aleatoria a 628 pacientes con hiperlipidemia para recibir placebo, ezetimiba (10 mg), atorvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg o 80 mg) o ezetimiba y atorvastatina administradas conjuntamente en proporciones equivalentes a las de ezetimiba/atorvastatina (10 mg/10 mg, 10 mg /20 mg, 10 mg /40 mg y 10 mg /80 mg) durante periodos de hasta 12 semanas.

Se comparó a los pacientes que recibieron todas las dosis de ezetimiba/atorvastatina con los que recibieron todas las dosis de atorvastatina. Ezetimiba/atorvastatina redujo los niveles de C-total, C-LDL, Apo B, TG y C-no-HDL y aumentó los de C-HDL significativamente más que la atorvastatina sola (Ver Tabla 4.).

**Tabla 4**  
**Respuesta a ezetimiba/atorvastatina en pacientes con hiperlipidemia primaria (cambio porcentual medio<sup>a</sup> con respecto a la situación de partida sin tratamiento<sup>b</sup> a las 12 semanas)**

Tratamiento (dosis diaria)	N	C-total	C-LDL	Apo B	TG <sup>a</sup>	C-HDL	C-no-HDL
Datos agregados (todas las dosis de ezetimiba/atorvastatina) <sup>c</sup>	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Datos agregados (todas las dosis de atorvastatina) <sup>c</sup>	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimiba 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
<b>Ezetimiba/ atorvastatina por dosis</b>							
10 mg/10 mg	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10 mg /20 mg	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10 mg /40 mg	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10 mg /80 mg	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
<b>Atorvastatina por dosis</b>							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

a Para triglicéridos, mediana de cambio porcentual con respecto a la situación de partida

b Situación de partida: sin tratamiento con ningún medicamento reductor de lípidos

c Las dosis de ezetimiba/atorvastatina agregadas (10 mg/10 mg – 10 mg/80 mg) redujeron de manera significativa los valores de C-total, C-LDL, Apo B, TG y C-no-HDL y aumentaron significativamente los de C-HDL en comparación con todas las dosis de atorvastatina agregadas (10 mg-80 mg)

En un estudio controlado, el estudio «Titration of Atorvastatin vs Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia (TEMPO)», 184 pacientes con un nivel de C-LDL  $\geq 2,6$  mmol/L y  $\leq 4,1$  mmol/L y riesgo de moderado a alto de CC recibieron atorvastatina 20 mg durante como mínimo 4 semanas con anterioridad a la aleatorización. Los pacientes que no tenían un nivel de C-LDL  $< 2,6$  mmol/L fueron asignados de manera aleatoria para recibir bien ezetimiba y atorvastatina administradas conjuntamente (el equivalente a ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg) o atorvastatina 40 mg durante 6 semanas.

La combinación ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg resultó significativamente más eficaz que doblar la dosis de atorvastatina a 40 mg de cara a conseguir una reducción adicional de los valores de C-total (-20 % frente a -7 %), C-LDL (-31 % frente a -11 %), Apo B (-21 % frente a -8 %) y C-no-HDL (-27 % frente a -10 %). Los resultados de C-HDL y TG no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos de tratamiento. Asimismo, el número de pacientes que consiguieron un nivel de C-LDL  $< 2,6$  mmol/L fue significativamente mayor entre los que recibieron ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg que entre los que recibieron atorvastatina 40 mg, un 84 % frente a un 49 %.

En un estudio controlado, el estudio «Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients (EZ-PATH)», 556 pacientes con riesgo cardiovascular alto y un nivel de C-LDL  $\geq 1,8$  mmol/L y  $\leq 4,1$  mmol/L recibieron atorvastatina 40 mg durante como mínimo 4 semanas con anterioridad a la aleatorización. Los pacientes que no tenían un nivel de C-LDL  $< 1,8$  mmol/L fueron asignados de manera aleatoria para recibir bien ezetimiba y atorvastatina administradas conjuntamente (el equivalente a ezetimiba/atorvastatina 10 mg/40 mg) o atorvastatina 80 mg durante 6 semanas.

La combinación ezetimiba/atorvastatina 10 mg/40 mg resultó significativamente más eficaz que doblar la dosis de atorvastatina a 80 mg de cara a conseguir una reducción adicional de los valores de C-total (-17 % frente a -7 %), C-LDL (-27 % frente a -11 %), Apo B (-18 % frente a -8 %), TG (-12 % frente a -6 %) y C-no-HDL (-23 % frente a -9 %). Los resultados de C-HDL no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos de tratamiento. Asimismo, el número de pacientes que consiguieron un nivel de C-LDL < 1,8 mmol/L fue significativamente mayor entre los que recibieron ezetimiba/atorvastatina 10 mg/40 mg que entre los que recibieron atorvastatina 80 mg, un 74 % frente a un 32 %.

En un estudio controlado con placebo de 8 semanas, 308 pacientes hipercolesterolémicos que recibían atorvastatina y no habían alcanzado el objetivo de C-LDL del programa NCEP (National Cholesterol Education Program, objetivo de C-LDL en función del nivel de C-LDL de partida y el riesgo de CC) fueron asignados de manera aleatoria para recibir bien ezetimiba 10 mg o placebo además de su tratamiento en curso con atorvastatina.

Entre los pacientes que no habían alcanzado el objetivo de C-LDL en la situación de partida (~83 %), el número que alcanzó ese objetivo fue significativamente mayor entre los que recibieron ezetimiba administrada conjuntamente con la atorvastatina que entre quienes recibieron placebo administrado conjuntamente con la atorvastatina, un 67 % frente a un 19 %. La ezetimiba añadida al tratamiento con atorvastatina redujo el C-LDL significativamente más que el placebo añadido al tratamiento con atorvastatina, un 25 % frente a un 4 %. La ezetimiba añadida al tratamiento con atorvastatina redujo asimismo de manera significativa los niveles de C-total, Apo B y TG en comparación con el placebo añadido al tratamiento con atorvastatina.

En un estudio controlado en dos fases de 12 semanas, 1.539 pacientes con riesgo cardiovascular alto y un nivel de C-LDL de entre 2,6 y 4,1 mmol/L en tratamiento con 10 mg diarios de atorvastatina fueron asignados de manera aleatoria para recibir: atorvastatina 20 mg, rosuvastatina 10 mg o ezetimiba/atorvastatina 10 mg/10 mg. Tras 6 semanas de tratamiento (fase I), los pacientes que tomaban atorvastatina 20 mg y no conseguían alcanzar un nivel de C-LDL < 2,6 mmol/L eran cambiados a bien atorvastatina 40 mg o ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg durante 6 semanas (fase II) y de forma similar los pacientes que tomaban rosuvastatina 10 mg durante la fase I eran cambiados a bien rosuvastatina 20 mg o ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg. Las reducciones de C-LDL y comparaciones entre el grupo de ezetimiba/atorvastatina y otros grupos de tratamiento estudiados se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5**  
**Respuesta a ezetimiba/atorvastatina\* en pacientes de alto riesgo con un nivel de C-LDL de entre 2,6 y 4,1 mmol/L tratados con 10 mg diarios de atorvastatina en la situación de partida**

Tratamiento	N	Cambio porcentual con respecto a la situación de partida†					
		C-total	C-LDL	Apo B	TG‡	C-HDL	C-no-HDL
<b>Fase I</b>							
Cambiados desde atorvastatina 10 mg							
Ezetimiba/atorvastatina 10 mg/10 mg	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Atorvastatina 20 mg	480	-6,4 <sup>§</sup>	-9,5 <sup>§</sup>	-6,0 <sup>¶</sup>	-3,9	-1,1	-8,1 <sup>§</sup>
Rosuvastatina 10 mg	939	-7,7 <sup>§</sup>	-13,0 <sup>§</sup>	-6,9 <sup>#</sup>	-1,1	+1,1	-10,6 <sup>§</sup>
<b>Fase II</b>							
Cambiados desde atorvastatina 20 mg							
Ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatina 40 mg	124	-3,8 <sup>b</sup>	-6,9 <sup>b</sup>	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 <sup>b</sup>
Cambiados desde							

rosuvastatina 10 mg							
Ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatina 20 mg							
	205	-4,5 <sup>b</sup>	-7,5 <sup>b</sup>	-4,1 <sup>b</sup>	-3,2 <sup>b</sup>	+0,8	-6,4 <sup>b</sup>

\*Ezetimiba y atorvastatina administradas conjuntamente en proporción equivalente a ezetimiba/atorvastatina 10 mg/10 mg o ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg.

† Estimaciones M (según el método de Huber; el IC al 95 % y el valor p se obtuvieron por ajuste a un modelo de regresión robusto con términos para el tratamiento y la situación de partida)

‡ Los cambios porcentuales medios geométricos con respecto a la situación de partida para TG se calcularon en base a una transformación inversa mediante exponenciación de las medias por mínimos cuadrados basadas en el modelo y se expresan como (media geométrica -1) multiplicada por 100

§ p<0,001 con respecto a ezetimiba/atorvastatina 10 mg/10 mg.

¶ p<0,01 con respecto a ezetimiba/atorvastatina 10 mg /10 mg.

# p<0,05 con respecto a ezetimiba/atorvastatina 10 mg /10 mg.

Ð p<0,001 con respecto a ezetimiba/atorvastatina 10 mg /20 mg.

ß p<0,05 con respecto a ezetimiba/atorvastatina 10 mg /20 mg.

La Tabla 5 no contiene datos comparativos de los efectos de ezetimiba/atorvastatina 10 mg /10 mg o 10 mg /20 mg con dosis por encima de 40 mg de atorvastatina o 20 mg de rosuvastatina.

En un estudio controlado con placebo, el estudio «Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering (MIRACL)», se asignó de manera aleatoria a pacientes con síndrome coronario agudo (IM sin onda Q o angina inestable) para recibir atorvastatina 80 mg/día (n = 1.538) o placebo (n = 1.548). El tratamiento se inició durante la fase aguda tras el ingreso hospitalario y duró 16 semanas. Con 80 mg/día de atorvastatina se consiguió un 16 % (p = 0,048) de reducción del riesgo para el criterio principal de valoración combinado: muerte por cualquier causa, IM no mortal, parada cardíaca reanimada o angina de pecho con evidencia de isquemia miocárdica que requiriera hospitalización. Eso fue debido principalmente a un 26 % de reducción de los reingresos hospitalarios por angina de pecho con evidencia de isquemia miocárdica (p = 0,018).

Ezetimiba/atorvastatina contiene atorvastatina. En un estudio controlado con placebo, el estudio «Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA)», se evaluó el efecto de atorvastatina 10 mg sobre la CC mortal y no mortal en 10 305 pacientes hipertensos de entre 40 y 80 años de edad con niveles de CT ≤ 6,5 mmol/L y como mínimo tres factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes fueron objeto de seguimiento con una mediana de duración de 3,3 años. La atorvastatina 10 mg redujo de manera significativa (p < 0,001) el riesgo relativo de: CC mortal más IM no mortal en un 36 % (reducción del riesgo absoluto = 1,1 %); total de acontecimientos cardiovasculares y procedimientos de revascularización en un 20 % (reducción del riesgo absoluto = 1,9 %); y total de acontecimientos coronarios en un 29 % (reducción del riesgo absoluto = 1,4 %).

En un estudio controlado con placebo, el estudio «Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)», se evaluó el efecto de atorvastatina 10 mg sobre criterios de valoración relativos a la enfermedad cardiovascular (ECV) en 2838 pacientes de entre 40 y 75 años de edad con diabetes tipo 2, uno o más factores de riesgo cardiovascular, LDL ≤ 4,1 mmol/L y TG ≤ 6,8 mmol/L. Los pacientes fueron objeto de seguimiento con una mediana de duración de 3,9 años. La atorvastatina 10 mg redujo de manera significativa (p < 0,05): la tasa de acontecimientos cardiovasculares mayores en un 37 % (reducción del riesgo absoluto = 3,2 %); el riesgo de ictus en un 48 % (reducción del riesgo absoluto = 1,3 %); y el riesgo de IM en un 42 % (reducción del riesgo absoluto = 1,9 %).

### **Prevención de acontecimientos cardiovasculares**

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, de ezetimiba/simvastatina con control activo y doble enmascaramiento, se incluyó a 18.144 pacientes con 10 días de hospitalización por síndrome coronario agudo (SCA; bien infarto de miocardio [IM] agudo o angina inestable [AI]). Todos los pacientes fueron

asignados de manera aleatoria en proporción 1:1 para recibir bien ezetimiba/simvastatina 10 mg/40 mg (n = 9.067) o simvastatina 40 mg (n = 9.077) y fueron objeto de seguimiento durante una mediana de 6,0 años.

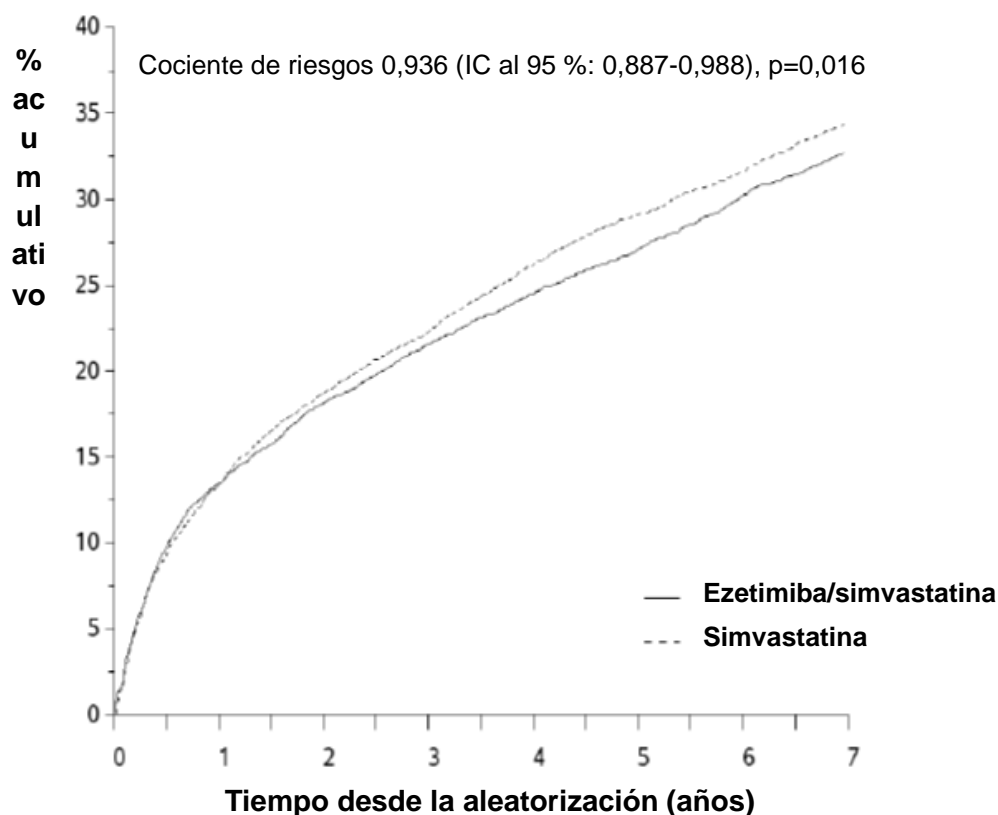
Los pacientes tenían una edad media de 63,6 años; el 76 % eran varones, el 84 % eran de origen caucásico y el 27 % eran diabéticos. El valor promedio de C-LDL en el momento de producirse el acontecimiento que los cualificaba para el estudio era de 80 mg/dL (2,1 mmol/L) para quienes recibían tratamiento reductor de lípidos (n = 6.390) y 101 mg/dL (2,6 mmol/L) para quienes hasta entonces no recibían tratamiento reductor de lípidos (n = 11.594). Con anterioridad a la hospitalización por el acontecimiento de SCA que los cualificaba para el estudio, un 34 % de los pacientes estaban en tratamiento con estatinas. Al año, el valor promedio de C-LDL para los pacientes que continuaban en tratamiento fue 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.

El criterio principal de valoración era compuesto y comprendía muerte cardiovascular, acontecimientos coronarios mayores (ACM; definidos como infarto de miocardio no mortal, angina inestable documentada que requiriera hospitalización o cualquier procedimiento de revascularización coronaria que hubiera tenido lugar como mínimo 30 días después de la asignación del tratamiento aleatorizado) e ictus no mortal. El estudio demostró que el tratamiento con ezetimiba/simvastatina proporcionaba un beneficio adicional en la reducción del criterio principal de valoración compuesto de muerte cardiovascular, ACM e ictus no mortal en comparación con la simvastatina sola (reducción del riesgo relativo del 6,4 %, p = 0,016). El criterio principal de valoración se produjo en 2572 de 9067 pacientes (tasa de Kaplan-Meier [KM] a 7 años del 32,72 %) en el grupo de ezetimiba/simvastatina y en 2742 de 9077 pacientes (tasa de KM a 7 años del 34,67 %) en el grupo de la simvastatina sola. (Ver Figura 1 y Tabla 6). Es de esperar que el beneficio adicional sea similar con la administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina. La mortalidad total en ese grupo de alto riesgo se mantuvo sin cambios.

Hubo un beneficio global para todos los ictus; no obstante, hubo un pequeño aumento no significativo del ictus hemorrágico en el grupo de ezetimiba-simvastatina en comparación con el de simvastatina sola. No se ha evaluado en estudios de resultados a largo plazo el riesgo de ictus hemorrágico para la ezetimiba administrada conjuntamente con estatinas de mayor potencia.

El efecto del tratamiento con ezetimiba/simvastatina fue en general consistente con los resultados globales para muchos subgrupos, incluidos de sexo, edad, raza, antecedentes médicos de diabetes mellitus, niveles de lípidos en la situación de partida, tratamiento previo con estatinas, ictus previo e hipertensión.

**Figura 1: Efecto de ezetimiba/simvastatina en el criterio principal de valoración compuesto de muerte cardiovascular, acontecimientos coronarios mayores o ictus no mortal**



Sujetos en riesgo									
Ezetimiba/simvastatina	9.067	7.371	6.801	6.375	5.839	4.284	3.301	1.906	
Simvastatina	9.077	7.455	6.799	6.327	5.729	4.206	3.284	1.857	

**Tabla 6**  
**Acontecimientos cardiovasculares mayores por grupo de tratamiento en todos los pacientes aleatorizados en el estudio IMPROVE-IT**

<b>Resultado</b>	<b>Ezetimiba/simvastatina 10 mg/40 mg* (N=9.067)</b>		<b>Simvastatina 40 mg† (N=9077)</b>		<b>Cociente de riesgos (IC al 95 %)</b>	<b>valor p</b>
	<b>n</b>	<b>% K-M‡</b>	<b>n</b>	<b>% K-M‡</b>		
<b>Criterio principal de valoración de la eficacia compuesto</b>  (muerte CV, acontecimientos coronarios mayores e ictus no mortal)	2572	32,72 %	2742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
<b>Componentes del criterio principal de valoración compuesto y criterios de valoración de la eficacia seleccionados (primeras ocurrencias del acontecimiento especificado en cualquier momento)</b>						
Muerte cardiovascular	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Acontecimiento coronario mayor:						

IM no mortal	945	12,77 %	1083	14,41 %	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Angina inestable que requiriera hospitalización	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Revascularización coronaria tras 30 días	1.690	21,84 %	1793	23,36 %	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 ajustó la dosis al alza a ezetimiba/simvastatina 10 mg/80 mg.

† al 27 % se les ajustó la dosis al alza a simvastatina 80 mg.

‡ Estimación de Kaplan-Meier a 7 años.

### *Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)*

Se realizó un estudio aleatorizado con doble enmascaramiento de 12 semanas en pacientes con diagnóstico clínico o genotípico de HFHo. Se analizaron los datos de un subgrupo de pacientes (n = 36) que estaban recibiendo 40 mg de atorvastatina en la situación de partida. El aumento de la dosis de atorvastatina desde 40 a 80 mg (n = 12) produjo una reducción del C-LDL del 2 % con respecto a la situación de partida con 40 mg de atorvastatina. La administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina equivalente a ezetimiba/atorvastatina (10 mg/40 mg y 10 mg/80 mg agregadas, n = 24), produjo una reducción del C-LDL del 19 % con respecto a la situación de partida con 40 mg de atorvastatina. En los pacientes a los que se les administraron ezetimiba y atorvastatina conjuntamente en proporción equivalente a ezetimiba/atorvastatina (10 mg/80 mg, n = 12), se produjo una reducción del C-LDL del 25 % con respecto a la situación de partida con 40 mg de atorvastatina.

Tras completar el estudio de 12 semanas, los pacientes elegibles (n = 35), que estaban recibiendo 40 mg de atorvastatina en la situación de partida, fueron asignados a recibir una administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina equivalente a ezetimiba/atorvastatina 10 mg/40 mg durante un máximo de 24 meses adicionales. Tras como mínimo 4 semanas de tratamiento, se podía doblar la dosis de atorvastatina hasta una dosis máxima de 80 mg. Al final de los 24 meses, ezetimiba/atorvastatina (10 mg/40 mg y 10 mg/80 mg agregadas) produjo una reducción del C-LDL consistente con la vista en el estudio de 12 semanas.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con el medicamento de referencia que contiene ezetimiba/atorvastatina en todos los subconjuntos de la población pediátrica en los tratamientos de la hipercolesterolemia y la hiperlipidemia mixta (ver sección 4.2 en relación con el uso pediátrico).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

El medicamento combinado ha mostrado ser bioequivalente a la administración conjunta de comprimidos de ezetimiba y atorvastatina de las dosis correspondientes.

### Absorción

#### *Ezetimiba/atorvastatina*

Los efectos de una comida alta en grasas en la farmacocinética de la ezetimiba y la atorvastatina cuando se administran en forma de ezetimiba/atorvastatina comprimidos son comparables a los comunicados para los comprimidos individuales.

#### *Ezetimiba*

Tras la administración por vía oral, la ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) medias se producen en un plazo de 1 a 2 horas para el conjugado ezetimiba-glucurónido y de 4 a 12 horas para la ezetimiba. No es posible determinar la biodisponibilidad absoluta de la ezetimiba ya que el compuesto es virtualmente insoluble en los medios acuosos aptos para inyección.

La administración concomitante de alimentos (comidas altas en grasas o sin grasas) no tuvo ningún efecto en la biodisponibilidad por vía oral de la ezetimiba cuando se administró en forma de comprimidos de 10 mg.

#### *Atorvastatina*

La atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración por vía oral; las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) se producen en un plazo de 1 a 2 horas. La magnitud de la absorción aumenta de manera proporcional a la dosis de atorvastatina. Tras la administración por vía oral, los comprimidos recubiertos con película de atorvastatina tienen una biodisponibilidad de entre el 95 y el 99 % en comparación con la de la solución oral. La biodisponibilidad absoluta de la atorvastatina es de aproximadamente el 12 % y la disponibilidad sistémica de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente el 30 %. La baja disponibilidad sistémica se atribuye al aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo de primer paso hepático.

#### Distribución

##### *Ezetimiba*

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

#### *Atorvastatina*

El volumen medio de distribución de la atorvastatina es de aproximadamente 381 litros. La atorvastatina se une en  $\geq 98$  % a las proteínas plasmáticas.

#### Biotransformación

##### *Ezetimiba*

La ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con un glucurónido (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). La ezetimiba y el conjugado ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del medicamento detectados en el plasma; constituyen aproximadamente entre un 10 y un 20 % y entre un 80 y un 90 % del medicamento total en plasma respectivamente. Tanto la ezetimiba como el conjugado ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma con evidencia de un reciclaje enterohepático significativo. La semivida de la ezetimiba y el conjugado ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

#### *Atorvastatina*

La atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4 a derivados orto y parahidroxilados y a varios productos de betaoxidación. Al margen de otras rutas, esos productos son metabolizados adicionalmente mediante glucuronidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por parte de los metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la de la atorvastatina. Aproximadamente un 70 % de la actividad circulante de inhibición de la HMG-CoA reductasa es atribuible a metabolitos activos.

#### Eliminación

##### *Ezetimiba*

Tras la administración por vía oral de  $^{14}C$ -ezetimiba (20 mg) a sujetos humanos, aproximadamente un 93 % de la radiactividad total en plasma correspondía a la ezetimiba total. A lo largo de un período de 10 días de recogida, se recuperaron en las heces y la orina aproximadamente un 78 % y un 11 % respectivamente de la radiactividad administrada. Pasadas 48 horas, ya no había niveles detectables de radiactividad en el plasma.

#### *Atorvastatina*

La atorvastatina se elimina principalmente en la bilis tras su metabolización hepática y/o extrahepática. No obstante, el medicamento no parece sufrir una recirculación enterohepática significativa. La semivida media de eliminación del plasma de la atorvastatina en humanos es de aproximadamente 14

horas. La semivida de actividad de inhibición de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente entre 20 y 30 horas por la contribución de los metabolitos activos.

La atorvastatina es sustrato de los transportadores hepáticos polipéptidos de transporte aniónico orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de la atorvastatina son sustratos de OATP1B1. La atorvastatina está identificada asimismo como sustrato de los transportadores de eflujo proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), lo que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de la atorvastatina.

### Población pediátrica

#### *Ezetimiba*

Las farmacocinéticas de la ezetimiba en niños  $\geq 6$  años y en adultos son similares. No existen datos farmacocinéticos en la población pediátrica  $< 6$  años. La experiencia clínica con pacientes pediátricos y adolescentes incluye pacientes con HFHo, HFHe o sitosterolemia.

#### *Atorvastatina*

En un estudio en abierto de 8 semanas, se trató a pacientes pediátricos (de entre 6 y 17 años) en el estadio 1 de Tanner (N=15) y el estadio 2 de Tanner (N=24) con hipercolesterolemia heterocigótica familiar y niveles de C-LDL  $\geq 4$  mmol/L en la situación de partida con 5 o 10 mg de atorvastatina masticable o con comprimidos de atorvastatina recubiertos con película de 10 mg o 20 mg una vez al día respectivamente. La única covariable significativa en el modelo farmacocinético poblacional de la atorvastatina era el peso corporal. El aclaramiento aparente de la atorvastatina oral en sujetos pediátricos parecía ser similar al de los adultos cuando se escalaba alométricamente por peso corporal. Se observaron disminuciones de C-LDL y CT consistentes en todo el rango de exposiciones a atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina.

### Pacientes de edad avanzada

#### *Ezetimiba*

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

#### *Atorvastatina*

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

### Insuficiencia hepática

#### *Ezetimiba*

Tras una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el ABC media para ezetimiba total estaba aumentada en aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación 5 o 6 en la escala de Child-Pugh) en comparación con sujetos sanos. En un estudio de dosis múltiples (10 mg diarios) durante 14 días en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de 7 a 9 en la escala de Child-Pugh), el ABC media para ezetimiba total estaba aumentada en aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a los efectos desconocidos de la exposición aumentada a la ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación  $> 9$  en la escala de Child-Pugh), no se recomienda utilizar ezetimiba en esos pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *Atorvastatina*

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos se ven marcadamente aumentadas (aproximadamente 16 veces la  $C_{\text{máx}}$  y aproximadamente 11 veces el ABC) en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica (Child-Pugh B).

## Insuficiencia renal

### *Ezetimiba*

Tras una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con enfermedad renal grave (n=8; CrCl medio  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), el ABC media para ezetimiba total estaba aumentada en aproximadamente 1,5 veces en comparación con sujetos sanos (n=9).

Un paciente adicional de este estudio (trasplantado de riñón y en tratamiento con múltiples medicamentos incluida la ciclosporina) tuvo una exposición 12 veces superior a la ezetimiba total.

### *Atorvastatina*

La enfermedad renal no influye en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos ni a sus efectos sobre los lipídicos.

## Género

### *Ezetimiba*

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente más altas (aproximadamente un 20 %) en mujeres que en varones. La reducción de C-LDL y el perfil de seguridad tras el tratamiento con ezetimiba son comparables entre mujeres y varones.

### *Atorvastatina*

Las concentraciones de atorvastatina y sus metabolitos activos en las mujeres son distintas a las de los varones (mujeres: C<sub>máx</sub> aproximadamente un 20 % mayor y ABC aproximadamente un 10 % menor). Esas diferencias no tuvieron significancia clínica; no dieron lugar a diferencias clínicamente significativas en cuanto a efectos lipídicos entre mujeres y varones.

## Polimorfismo SLCO1B1

### *Atorvastatina*

En la captación hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la atorvastatina, está implicado el transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo SLCO1B1, hay un riesgo de exposición aumentada a la atorvastatina, lo que puede dar lugar a un riesgo aumentado de rabiomilolisis (ver sección 4.4). El polimorfismo en el gen que codifica OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) está asociado con una exposición a la atorvastatina (ABC) 2,4 veces mayor a la de las personas sin esa variante genotípica (c.521TT). En esos pacientes, la captación hepática de la atorvastatina podría estar asimismo genéticamente alterada. Se desconocen las posibles consecuencias en cuanto a eficacia.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### *Ezetimiba/atorvastatina*

En estudios de tres meses de administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina a ratas y perros, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los habitualmente asociados con las estatinas. Los hallazgos histopatológicos típicos de estatinas se limitaron al hígado. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solas. Eso se atribuye a las interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas tras la administración conjunta.

La administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina en ratas preñadas arrojó un aumento relacionado con el producto experimental de la variación esquelética «reducción de la osificación de las esterneas» en el grupo de ezetimiba/atorvastatina en dosis altas (1.000/108,6 mg/kg). Eso podría estar relacionado con la disminución observada de los pesos fetales. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de deformidades esqueléticas (esterneas fusionadas, vértebras caudales fusionadas y variación asimétrica de las esterneas).

En una serie de ensayos realizados en vivo e in vitro, la ezetimiba, ya fuera sola o administrada conjuntamente con atorvastatina, no mostró ningún potencial genotóxico.

### *Ezetimiba*

Los estudios realizados en animales sobre la toxicidad crónica de la ezetimiba no identificaron ningún órgano diana de efectos tóxicos. En perros tratados durante cuatro semanas con ezetimiba ( $\geq 0,03$  mg/kg/día) la concentración de colesterol en el conducto cístico aumentó en un factor de entre 2,5 y 3,5. No obstante, en un estudio de un año en el que se administraron a perros dosis de hasta 300 mg/kg/día no se observó una incidencia aumentada de colelitiasis u otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la significancia de estos datos para los seres humanos. No se puede descartar la existencia de un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de la ezetimiba. Los resultados de pruebas de carcinogenicidad a largo plazo tras el tratamiento con ezetimiba fueron negativos. La ezetimiba no tuvo ningún efecto en la fertilidad de ratas machos o hembras, no resultó ser teratogénica ni en ratas ni en conejos y tampoco afectó al desarrollo prenatal ni postnatal. La ezetimiba atravesó la barrera placentaria en ratas y conejas preñadas a las que se les administraron múltiples dosis de 1000 mg/kg/día.

#### *Atorvastatina*

La atorvastatina dio negativo para potencial mutagénico y clastogénico en una batería de 4 pruebas in vitro y un ensayo en vivo. La atorvastatina no resultó ser carcinogénica en ratas, pero dosis altas en ratones (resultantes en 6-11 veces el ABC0-24h alcanzado en humanos a la dosis más alta recomendada) mostraron adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras. Existe evidencia procedente de estudios experimentales realizados en animales de que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar al desarrollo embrionario o fetal. En ratas, conejos y perros, la atorvastatina no tuvo ningún efecto en la fertilidad y no fue teratogénica; no obstante, a dosis tóxicas para la madre se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. El desarrollo de las crías de rata fue retardado y la supervivencia postnatal se redujo durante la exposición de las madres a dosis altas de atorvastatina. En ratas, existe evidencia de transferencia placentaria. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son similares a las encontradas en la leche. Se desconoce si la atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Capa de ezetimiba:

Lactosa monohidrato  
Croscarmelosa sódica  
Amarillo de óxido férrico  
Povidona K30  
Estearato de magnesio  
Laurilsulfato de sodio

Capa de atorvastatina:

Carbonato cálcico  
Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Croscarmelosa sódica  
Hidroxipropilcelulosa  
Polisorbato 80  
Estearato de magnesio

#### Película de recubrimiento

Blanco Opadry YS 1-7040:  
Hipromelosa (E464)  
Macrogol (E1521)  
Dióxido de titanio (E171)

Talco (E5553b)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

2 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Envases de 10, 30, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película en blísters de aluminio-aluminio.

Envases de 10, 30, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PE/PVDC-aluminio.

Envases de 7 x 1 y 10 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.  
World Trade Center, Moll Barcelona s/n  
Edificio Est, 6a Planta, 08039  
Barcelona, España

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

Ezetimiba/Atorvastatina Intas 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.904

Ezetimiba/Atorvastatina Intas 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.905

Ezetimiba/Atorvastatina Intas 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.906

Ezetimiba/Atorvastatina Intas 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 90.907

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

Diciembre 2025

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

08/2025