FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ezetimiba/Atorvastatina Normogen 10 mg/80 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido de 10 mg/80 mg contiene 448 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Ezetimiba/Atorvastatina Normogen 10 mg/80 mg comprimidos EFG se presenta en forma de comprimidos blancos o casi blancos, elípticos, biconvexos, grabados con "1080" en una cara y lisos en la otra. Dimensiones aproximadas del comprimido 19.9 mm x 8.8 mm ± 10%.

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

Este medicamento está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota 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 homocigota (HoFH)

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

El paciente debe haber iniciado con anterioridad una dieta hipolipemiante adecuada, que debe mantener durante el tratamiento con ezetimiba/atorvastatina.

El intervalo de dosis de este medicamento oscila entre 10 mg/10 mg/día y 10 mg/80 mg/día. La dosis habitual es 10 mg/10 mg una vez al día. Al iniciar el tratamiento o si se requiere un ajuste de dosis, deberán tenerse en cuenta los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) del paciente, el riesgo de cardiopatía coronaria y la respuesta al tratamiento reductor de colesterol que esté recibiendo en ese momento.

La dosis de ezetimiba/atorvastatina debe individualizarse en base a la eficacia conocida de las diversas dosis de este medicamento (ver sección 5.1, tabla 4) y la respuesta al tratamiento hipocolesterolemiante que esté recibiendo en ese momento el paciente. Los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

La dosis de ezetimiba/atorvastatina para los pacientes con HF homocigota es de 10 mg/10 mg a 10 mg/80 mg al día. Este medicamento puede utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o si estos tratamientos no están disponibles.

Coadministración con otros medicamentos

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

En los pacientes que toman, concomitantemente con este medicamento, los antivirales para la hepatitis C elbasvir/grazoprevir, la dosis de ezetimiba/atorvastatina no debe exceder de 10 mg/20 mg/día (ver 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 la seguridad y eficacia de ezetimiba/atorvastatina en niños (ver sección 5.2). No se dispone de datos.

Insuficiencia hepática

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

Forma de administración
Este medicamento se administra por vía oral.
Ezetimiba/atorvastatina se puede administrar como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Miopatía/rabdomiólisis
En la experiencia poscomercialización con ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis estaban tomando una estatina concomitantemente con ezetimiba. Sin embargo, se ha comunicado muy raramente rabdomiólisis con ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimiba a otros fármacos que se sabe que están asociados a un alto riesgo de rabdomiólisis.
Este medicamento contiene atorvastatina. Atorvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar excepcionalmente 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 cinasa (CK) (> 10 veces el límite superior de la normalidad [LSN]), mioglobinemia y mioglobinuria, que puede desembocar en insuficiencia renal.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Antes del tratamiento

Este medicamento debe prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición a la rabdomiólisis. Antes del inicio del tratamiento, se deberá medir el nivel de CK en las siguientes situaciones:

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

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

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

Medición de la creatina cinasa

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

Mientras dure el tratamiento

- Se debe indicar a los pacientes que comuniquen inmediatamente los dolores, calambres o debilidad muscular que experimenten, sobre todo si vienen acompañados de malestar general o fiebre o si los signos y síntomas musculares persisten después de interrumpir el tratamiento con ezetimiba/atorvastatina.
- Si tales síntomas aparecen mientras el paciente esté recibiendo tratamiento con este medicamento, 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- Si los síntomas se solventan y los valores de CPK se normalizan, entonces se puede considerar la reintroducción de ezetimiba/atorvastatina o la introducción de otro medicamento que contenga una estatina, a la dosis más baja y con estrecha monitorización.
- Se debe suspender el tratamiento con este medicamento si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CPK (> 10 veces LSN), o en caso de que se diagnostique o sospeche una rabdomiólisis.
- Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

A consecuencia del componente atorvastatina de este medicamento, el riesgo de rabdomiólisis se incrementa cuando este medicamento es administrado de forma simultánea con determinados medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de atorvastatina, tales como los inhibidores potentes de CYP3A4 o proteínas transportadoras (p. ej, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, e inhibidores de la proteasa del VIH, entre ellos ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía también se puede ver incrementado con el uso simultáneo de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fíbrico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, eritromicina o niacina. Si es posible, se deberán considerar tratamientos alternativos (que no interaccionan) en lugar de estos medicamentos (ver sección 4.8).

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

Atorvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.
En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, p. ej., para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de este medicamento y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Daptomicina

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p.ej., atorvastatina y ezetimiba/atorvastatina) administrados junto con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que ambos pueden causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administran solos. Se debe considerar la posibilidad de suspender temporalmente este medicamento en pacientes que tomen daptomicina, a menos que los beneficios de la administración conjunta compensen el riesgo. Consulte la información de prescripción de daptomicina para obtener más información acerca de esta posible interacción con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p.ej., atorvastatina y ezetimiba/atorvastatina) y para más información sobre el seguimiento (ver sección 4.5).

Miastenia grave y miastenia ocular

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

Enzimas hepáticas

En ensayos controlados de coadministración en pacientes tratados con ezetimiba y atorvastatina, se han observado sucesivas elevaciones de las transaminasas (≥ 3 veces el límite superior de normalidad [LSN]) (ver sección 4.8).
Se deben realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente con carácter periódico. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas que sugieran un daño hepático deberán someterse a pruebas de función hepática. Los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas deberán ser controlados hasta que la(s) anomalía(s) se resuelva(n). Si persiste un aumento de las transaminasas mayor de 3 veces el LSN, se recomienda la reducción de la dosis de ezetimiba/atorvastatina o su retirada.
Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes que consuman grandes cantidades de alcohol y/o presenten antecedentes de enfermedad hepática.

Insuficiencia hepática

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Debido a que se desconocen los efectos de un aumento de exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda la administración de este medicamento (ver sección 5.2).

Fibratos

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

Ciclosporina

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

Anticoagulantes

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

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial

Con algunas estatinas, se han comunicado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento de larga duración (ver sección 4.8). Las características que aparecen pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud en general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre, y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia que requieran cuidados diabéticos. Este riesgo, sin embargo, se compensa con la reducción del riesgo vascular asociado a las estatinas, por tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC> 30 kg/m^2, triglicéridos aumentados, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las guías nacionales.

Excipientes

Este medicamento contiene 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.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Consulte la información de prescripción de todos los medicamentos utilizados concomitantemente para obtener más información acerca de sus posibles interacciones con atorvastatina y/o las posibles alteraciones enzimáticas o de transportadores y los posibles ajustes de dosis y pautas posológicas.

Interacciones farmacodinámicas

Atorvastatina se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y del transportador 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos de OATP1B1. Atorvastatina también se identifica como un sustrato de la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos (MDR1) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que pueden limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 5.2). La administración concomitante de medicamentos inhibidores de CYP3A4 o proteínas transportadoras puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y aumentar el riesgo de miopatía. Este riesgo también se puede ver incrementado con la administración concomitante de ezetimiba/atorvastatina y otros medicamentos que poseen la capacidad de inducir miopatía, como los derivados del ácido fíbrico y ezetimiba (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

Ezetimiba/atorvastatina

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Efectos de otros medicamentos sobre ezetimiba/atorvastatina

Ezetimiba

- *Antiácidos*: la administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta disminución en la tasa de absorción no se considera clínicamente significativa.
- *Colestiramina*: la administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva (AUC) media de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) que se consigue al añadir este medicamento al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción (ver sección 4.2).
- *Ciclosporina*: en un estudio realizado con ocho pacientes a los que se había realizado un trasplante renal, que tenían un aclaramiento de creatinina de > 50 ml/min y que tomaban una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba aumentó 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC medio de ezetimiba total en comparación con una población control sana, que estaba recibiendo sólo ezetimiba, de otro estudio (n=17). En un estudio diferente, en un paciente trasplantado renal con insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, se demostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total comparada con controles concurrentes que estaban recibiendo ezetimiba sola. En un estudio cruzado de dos periodos, en doce individuos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7 provocó un aumento medio del 15% en el AUC de ciclosporina (intervalo de descenso del 10% hasta un aumento del 51%) comparado con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de ezetimiba coadministrada en la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Se deberá tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimiba/atorvastatina en el caso de tratamiento con ciclosporina. Se deberán monitorizar las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciban este medicamento y ciclosporina (ver sección 4.4).
- *Fibratos*: la administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumentó las concentraciones de ezetimiba total aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente. Aunque estos incrementos no se consideran clínicamente significativos, no se recomienda la administración conjunta de este medicamento y fibratos (ver sección 4.4).

Atorvastatina

- *Inhibidores de CYP3A4*: se ha visto que los inhibidores potentes de CYP3A4 provocan un aumento notable de las concentraciones de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica incluida a continuación). Si es posible, se 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,

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En aquellos casos en los que no se pueda evitar la coadministración de estos medicamentos con ezetimiba/atorvastatina, se deberán considerar una dosis inicial y una dosis máxima de ezetimiba/atorvastatina menores y se recomienda una adecuada monitorización clínica de los pacientes (ver Tabla 1).

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

- *Inhibidores de la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP, por sus siglas en inglés):* la administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de BCRP (p. ej., elbasvir y grazoprevir) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por tanto, se debe considerar un ajuste de dosis de atorvastatina dependiendo de la dosis prescrita. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con atorvastatina aumenta las concentraciones plasmáticas de atorvastatina 1,9 veces (ver Tabla 1); por tanto, la dosis de este medicamento no debe exceder de 10 mg/20 mg al día en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir (ver secciones 4.2 y 4.4).
- *Inductores del citocromo P450 3A4:* la administración concomitante de atorvastatina e inductores del citocromo P450 3A4 (p. ej., efavirenz, rifampicina o hierba de San Juan) puede producir reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo dual de interacción de rifampicina (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador de captación hepático OATP1B1), se recomienda administrar al mismo tiempo este medicamento y rifampicina, ya que la administración de atorvastatina posterior a la de rifampicina se ha asociado a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. No obstante, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en hepatocitos y si no se puede evitar la administración concomitante, los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados en relación con la eficacia.
- *Inhibidores del transporte*: los inhibidores de proteínas transportadoras (p. ej. Ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina (ver Tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores de captación en hepatocitos sobre las concentraciones de atorvastatina en estas células. Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

una reducción de la dosis de ezetimiba/atorvastatina y la monitorización clínica de la eficacia (ver Tabla 1).

- *Gemfibrozilo/derivados del ácido fíbrico*: 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 fíbrico y atorvastatina.
- *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 derivados de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una vigilancia clínica apropiada de estos pacientes.
- *Colestipol:* las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (en aproximadamente un 25%) cuando se administró colestipol simultáneamente con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores con la administración conjunta de atorvastatina y colestipol que cuando cada medicamento se administró por separado.
- *Ácido fusídico*: el riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de atorvastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. **Ver también sección 4.4.**
- *Colchicina:* aunque no se hayan llevado a cabo estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han descrito casos de miopatía asociada a la administración conjunta de atorvastatina y colchicina, y se deberá tener precaución al recetar atorvastatina con colchicina.
- *Daptomicina:* el riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y daptomicina. Se debe considerar la posibilidad de suspender temporalmente este medicamento en pacientes que tomen daptomicina, a menos que los beneficios de la administración conjunta compensen el riesgo (ver sección 4.4).
- Boceprevir: la exposición a atorvastatina se vio incrementada cuando se administró junto con boceprevir. Cuando sea necesaria su coadministración con ezetimiba/atorvastatina, se deberá considerar comenzar el tratamiento con la menor dosis posible de este medicamento, aumentándola hasta obtener el efecto clínico deseado, al tiempo que se vigila la seguridad del paciente, y sin que se supere una dosis diaria de 10 mg/20 mg. En el caso de los pacientes en tratamiento actual con este medicamento, la dosis de ezetimiba/atorvastatina no deberá sobrepasar una dosis diaria de 10 mg/20 mg durante su administración conjunta con boceprevir.

Efectos de ezetimiba/atorvastatina sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Ezetimiba

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

Atorvastatina

- *Digoxina: c*uando se coadministraron 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: l*a administración conjunta de atorvastatina y un anticonceptivo oral produjo un incremento de las concentraciones plasmáticas de noretisterona y etinilestradiol.
- *Warfarina: e*n 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 excepcionales de interacciones con anticoagulantes clínicamente significativas, se deberá determinar el tiempo de protrombina antes del inicio del tratamiento con ezetimiba/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 ezetimiba/atorvastatina o si se interrumpe el tratamiento, se deberá repetir el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado a hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Tabla 1

Efecto de los medicamentos coadministrados sobre la farmacocinética de atorvastatina

Medicamento coadministrado	**Atorvastatina**		**Ezetimiba/Atorvastatina**
	Dosis	**Cambio**	**Recomendación clínica** [#]

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

y régimen de administración	**(mg)**	**en el AUC &**	
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 veces	En los casos en los que sea necesaria la coadministración con este medicamento, no superar la dosis de 10 mg/10 mg al día de ezetimiba/atorvastatina. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg QD durante 28 días	↑ 8,7 veces	
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg QD durante 4 días	↑ 5,9 veces	En los casos en los que sea necesaria la coadministración con este medicamento, se recomienda el uso de dosis de mantenimiento de ezetimiba/atorvastatina inferiores. A dosis de ezetimiba/atorvastatina que superen 10 mg/20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes
Claritromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg QD durante 8 días	↑ 4,4 veces	
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 5-18, 30 min tras la administración de atorvastatina	40 mg QD durante 4 días	↑ 3,9 veces	En los casos en los que sea necesaria la coadministración con ezetimiba/atorvastatina, se recomienda el uso de dosis de mantenimiento de ezetimiba/atorvastatina inferiores. A dosis de este medicamento que superen 10 mg/40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes
Darunavir 300 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg QD durante 4 días	↑ 3,3 veces	
Itraconazol 200 mg QD, 4 días	40 mg DU	↑ 3,3 veces	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 4 días	↑ 2,5 veces	
Fosamprenavir 1.400 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 4 días	↑ 2,3 veces	
Nelfinavir 1.250 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 28 días	↑ 1,7 veces ^	Sin recomendaciones específicas

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Zumo de pomelo, 240 ml QD*	40 mg DU	↑ 37%	No se recomienda la toma simultánea de grandes cantidades de zumo de pomelo y este medicamento
Diltiazem 240 mg QD, 28 días	40 mg DU	↑ 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	↑ 33%^	Se recomienda el uso de una dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg DU	↑ 18%	Sin recomendaciones específicas
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg QD durante 4 semanas	↓ inferior al 1%^	Sin recomendaciones específicas
Suspensión de antiácidos que contienen hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 2 semanas	10 mg QD durante 4 semanas	↓ 35%^	Sin recomendaciones específicas
Efavirenz 600 mg QD, 14 días	10 mg durante 3 días	↓ 41%	Sin recomendaciones específicas
Rifampicina 600 mg QD, 7 días (coadministrada)	40 mg DU	↑ 30%	Si no se pude evitar la coadministración, se recomienda la administración simultánea de este medicamento y rifampicina, junto con monitorización clínica
Rifampicina 600 mg QD, 5 días (dosis separadas)	40 mg DU	↓ 80%	
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg DU	↑ 35%	No recomendado
Fenofibrato 160 mg QD, 7 días	40 mg DU	↑ 3%	No recomendado
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg DU	↑ 2,3 veces	Se recomienda el uso de una dosis inicial menor, así como la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de este medicamento no deberá superar una dosis diaria de 10 mg/20 mg durante la coadministración con boceprevir
Elbasvir 50 mg QD/Grazoprevir 200 mg QD, 13 días	10 mg DU	↑ 1,94 veces	Durante la coadministración con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir, la dosis de este medicamento no debe exceder de una dosis de 10 mg/20 mg al día

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Glecaprevir 400 mg QD/ Pibrentasvir 120 mg QD, 7 días	10 mg QD durante 7 días	↑ 8,3 veces	Está contraindicada la coadministración con medicamentos que contengan glecaprevir o pibrentasvir (ver sección 4.3)

[&]Los datos facilitados como un cambio de x veces representan un cociente directo entre la coadministración y la administración de atorvastatina en monoterapia (es decir, 1 vez = sin cambio). Los datos facilitados como cambio porcentual (%) representan la diferencia en % con respecto a atorvastatina sola (es decir, 0% = sin cambio).

[#]Ver secciones 4.4 y 4.5 para consultar su relevancia clínica.

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

[^]Actividad equivalente total de atorvastatina

El aumento se indica como "↑" y el descenso como "↓"

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

Tabla 2

Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma conjunta

Régimen de administración de atorvastatina	**Medicamento coadministrado**		**Ezetimiba/Atorvastatina**
	Medicamento/Dosis (mg)	**Cambio en el AUC[&]**	**Recomendación clínica**
80 mg QD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg QD, 20 días	↑ 15%	Los pacientes que tomen digoxina deberán ser monitorizados adecuadamente
40 mg QD durante 22 días	Anticonceptivos orales QD, 2 meses: -noretisterona 1 mg -etinilestradiol 35 µg	 ↑ 28% ↑ 19%	Sin recomendaciones específicas
80 mg QD durante 15 días	[*]Fenazona, 600 mg DU	↑ 3%	Sin recomendaciones específicas
10 mg QD durante 4 días	Fosamprenavir 1.400 mg BID, 14 días	↓ 27%	Sin recomendaciones específicas

[&]Los datos facilitados como cambio porcentual (%) representan la diferencia en % con respecto a atorvastatina sola (es decir, 0% = sin cambio)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

El aumento se indica como "↑" y la disminución como "↓"

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres potencialmente fértiles

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

Embarazo

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

Ezetimiba/Atorvastatina

Este medicamento está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba/atorvastatina durante el embarazo. No se debe utilizar este medicamento en mujeres que están embarazadas, están intentando quedarse embarazadas o sospechan que están embarazadas. El tratamiento con ezetimiba/atorvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada (ver sección 4.3).

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

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 ha informado raramente de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). El tratamiento materno con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, precursor en la biosíntesis del colesterol.

Ezetimiba

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Lactancia

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

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con este medicamento.

Atorvastatina

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

Ezetimiba

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento 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

Resumen del perfil de seguridad

Este medicamento (o la coadministración de ezetimiba y atorvastatina equivalente a este medicamento) se ha evaluado con respecto a la seguridad en más de 2 400 pacientes en 7 ensayos clínicos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de este medicamento (o la coadministración de ezetimiba y atorvastatina equivalente a este medicamento), ezetimiba, atorvastatina o notificadas en el uso poscomercialización de este medicamento, ezetimiba o atorvastatina se incluyen en la Tabla 3. Estas reacciones se muestran mediante sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000, <1/100); raras (≥1/10 000, <1/1 000); muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3

Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas Frecuencia	**Reacción adversa**

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Gripe
Frecuencia no conocida	Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad, que incluye anafilaxia, angioedema, erupción y urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia no conocida	Apetito disminuido, anorexia, hiperglucemia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Depresión, insomnio, trastorno del sueño
Frecuencia no conocida	Pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes	Mareo, disgeusia, cefalea, parestesia
Frecuencia no conocida	Hipoestesia, amnesia, neuropatía periférica, miastenia grave
Trastornos oculares	
Frecuencia no conocida	Visión borrosa, deterioro visual, miastenia ocular
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuencia no conocida	Acúfenos, pérdida de audición
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Bradicardia sinusal
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Sofoco
Frecuencia no conocida	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea
Frecuencia no conocida	Tos, dolor faringolaríngeo, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Diarrea
Poco frecuentes	Molestia abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	abdomen, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, defecación frecuente, gastritis, náuseas, molestias en el estómago
Frecuencia no conocida	Pancreatitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos, vómitos, boca seca
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	Hepatitis, colelitiasis, colecistitis, colestasis, insuficiencia hepática mortal y no mortal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Acné, urticaria
Frecuencia no conocida	Alopecia, erupción cutánea, prurito, eritema multiforme, edema angioneurótico, dermatitis ampollar que incluye eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Mialgia
Poco frecuentes	Artralgia, dolor de espalda, fatiga muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en una extremidad
Frecuencia no conocida	miopatía/rabdomiólisis, rotura muscular, tendinopatía (en ocasiones complicada por una rotura), dolor de cuello, hinchazón articular, miositis, síndrome tipo lupus, miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuencia no conocida	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Astenia, fatiga, malestar general, edema
Frecuencia no conocida	Dolor torácico, dolor, edema periférico, pirexia
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	ALT y/o AST elevadas, fosfatasa alcalina elevada, creatina cinasa (CK) en sangre elevada, gamma glutamiltransferasa elevada, enzima hepática aumentada, prueba de la función hepática anormal, peso aumentado
Frecuencia no conocida	Leucocitos en orina positivos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Valores de laboratorio

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

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

- Disfunción sexual.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamiento a largo plazo (ver sección 4.4).
- Diabetes mellitus: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, aumento de los triglicéridos o antecedentes de hipertensión).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9 Sobredosis

Ezetimiba/Atorvastatina

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

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.

Atorvastatina

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Ezetimiba/atorvastatina es un hipolipemiante que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y esteroles vegetales relacionados e inhibe la síntesis endógena del colesterol.

Mecanismo de acción

Ezetimiba/Atorvastatina

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

Ezetimiba

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

Ezetimiba se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción 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.

Atorvastatina

Atorvastatina es un inhibidor competitivo selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

esteroles, incluido el colesterol. En el hígado, los triglicéridos y el colesterol se incorporan a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y se liberan al plasma para su distribución a los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y se catabolizan fundamentalmente a través del receptor de alta afinidad para las LDL (receptor de LDL).

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

Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. Atorvastatina produce un incremento profundo y sostenido de la actividad del receptor de LDL que se añade a un cambio beneficioso en la calidad de las partículas de LDL circulantes. Atorvastatina es eficaz a la hora de reducir el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, una población que habitualmente no ha respondido a los medicamentos hipolipemiantes.
En un estudio de dosis respuesta, se ha observado que atorvastatina reduce las concentraciones de C-total (30% - 46%), C-LDL (41% - 61%), apolipoproteína B (34% - 50%) y triglicéridos (14% - 33%), al tiempo que produce aumentos variables de C-HDL y apolipoproteína A1. Estos resultados son aplicables a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, formas no familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mixta, incluidos los pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina.

Eficacia clínica y seguridad
En estudios clínicos controlados, ezetimiba/atorvastatina redujo significativamente las cifras de C-total, C-LDL, Apo B y TG, e incrementó el C-HDL en pacientes con hipercolesterolemia.

Hipercolesterolemia primaria
En un estudio controlado con placebo, 628 pacientes con hiperlipidemia fueron aleatorizados para recibir placebo, ezetimiba (10 mg), atorvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg u 80 mg) o una combinación de ezetimiba y atorvastatina equivalente a este medicamento (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg y 10 mg/80 mg) durante periodos de hasta 12 semanas.
Los pacientes que recibieron todas las dosis de ezetimiba/atorvastatina se compararon con los que recibieron todas las dosis de atorvastatina. Este medicamento disminuyó el C-total, C-LDL, Apo B, TG y C-no HDL, y el aumento de los niveles de C-HDL fue significativamente mayor con este medicamento que con atorvastatina sola (ver Tabla 4).

Tabla 4
Respuesta a ezetimiba/atorvastatina en pacientes con hiperlipidemia primaria
(Media[a] del cambio porcentual con respecto al valor basal sin tratamientob, a las 12 semanas)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tratamiento (Dosis diaria)	N	C-total	C-LDL	Apo B	TG[a]	C-HDL	C-no HDL
Datos combinados (Todas las dosis de ezetimiba/atorvastatina) [c]	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Datos combinados (Todas las dosis de atorvastatina) [c]	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
Ezetimiba/Atorvastatina por dosis							
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
Atorvastatina por dosis							
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]En el caso de los triglicéridos, los datos corresponden a la mediana del cambio porcentual con respecto al valor basal

[b]Valor basal: sin tratamiento con medicamentos hipolipemiantes

[c]Todas las dosis de ezetimiba/atorvastatina agrupadas (10 mg/10 mg-10 mg/80 mg) redujeron significativamente el C-total, C-LDL, Apo B, TG y C-no HDL, e incrementaron significativamente el C-HDL en comparación con todas las dosis de atorvastatina agrupadas (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 una concentración de C-LDL ≥ 2,6 mmol/l y ≤ 4,1 mmol/l y un riesgo de moderado a alto de CC, recibieron atorvastatina 20 mg durante un mínimo de 4 semanas antes de la aleatorización. Tras ese periodo, los pacientes que no presentaban unos valores de C-LDL < 2,6 mmol/l fueron aleatorizados para recibir la combinación de ezetimiba y atorvastatina (equivalente a ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg) o 40 mg de atorvastatina durante 6 semanas.

Ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg fue significativamente más eficaz que la duplicación de la dosis de atorvastatina a 40 mg, al causar una mayor reducción del 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 los dos grupos de tratamiento. Asimismo, significativamente más

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

pacientes que recibieron ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg alcanzaron niveles de C-LDL < 2,6 mmol/l en comparación con los que recibieron atorvastatina 40 mg, el 84% frente a 49%.

En un estudio controlado, el estudio *Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower C-LDL Targets in Hypercholesterolaemic Patients* (EZ-PATH), 556 pacientes con riesgo cardiovascular alto que presentaban un nivel de C-LDL ≥ 1,8 mmol/l y ≤ 4,1 mmol/l recibieron atorvastatina 40 mg durante un mínimo de 4 semanas antes de la aleatorización. Tras ese periodo, los pacientes que no alcanzaron un nivel de C-LDL < 1,8 mmol/l fueron aleatorizados para recibir la combinación de ezetimiba y atorvastatina (equivalente a ezetimiba/atorvastatina 10/40) o atorvastatina 80 mg durante 6 semanas.

Ezetimiba/atorvastatina 10 mg/40 mg fue significativamente más eficaz que la duplicación de la dosis de atorvastatina a 80 mg produciendo una mayor reducción del 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 correspondientes a C-HDL no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos de tratamiento. Asimismo, significativamente más pacientes que recibieron ezetimiba/atorvastatina 10 mg/40 mg alcanzaron una concentración de C-LDL < 1,8 mmol/l en comparación con los que recibieron atorvastatina 80 mg, el 74% frente a 32%.

En un estudio de 8 semanas controlado con placebo, 308 pacientes hipercolesterolémicos que recibieron atorvastatina y que no habían alcanzado la concentración objetivo de C-LDL del Programa nacional de educación sobre el colesterol (NCEP) (la concentración objetivo del C-LDL se basa en el valor basal de C-LDL y el riesgo de CC) fueron aleatorizados para recibir ezetimiba 10 mg o placebo, además de su tratamiento habitual con atorvastatina.

Entre los pacientes que no habían alcanzado la concentración objetivo de C-LDL en el momento basal (~83%), significativamente más pacientes que recibieron ezetimiba coadministrada con atorvastatina alcanzaron su objetivo de C-LDL en comparación con los pacientes que recibieron placebo coadministrado con atorvastatina, el 67% frente a 19%. La incorporación de ezetimiba al tratamiento con atorvastatina supuso una disminución significativamente mayor de la concentración de C-LDL en comparación con el tratamiento con placebo añadido a atorvastatina, 25% frente a 4%. La incorporación de ezetimiba al tratamiento con atorvastatina también disminuyó significativamente C-total, Apo B y TG en comparación con el tratamiento con placebo añadido a atorvastatina.

En un estudio en dos fases, controlado, de 12 semanas, 1.539 pacientes con riesgo cardiovascular alto, con un nivel de C-LDL entre 2,6 y 4,1 mmol/l y en tratamiento con 10 mg al día de atorvastatina fueron aleatorizados para recibir: atorvastatina 20 mg, rosuvastatina 10 mg ezetimiba/atorvastatina 10 mg/10 mg. Tras 6 semanas de tratamiento (fase I), a los pacientes tratados con atorvastatina 20 mg que no alcanzaron

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

una concentración de C-LDL <2,6 mmol/l se les cambió el tratamiento a atorvastatina 40 mg o ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg durante 6 semanas (fase II) y a pacientes similares tratados con rosuvastatina 10 mg durante la fase I se les cambió el tratamiento a rosuvastatina 20 mg o ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg. En la Tabla 5 se muestran las reducciones de C-LDL y las comparaciones entre el grupo tratado con este medicamento y otros grupos de tratamiento estudiados.

Tabla 5

Respuesta a este medicamento* en pacientes de alto riesgo con una concentración de C-LDL entre 2,6 y 4,1 mmol/l tratados con 10 mg al día de atorvastatina en el momento basal

Tratamiento	N	Cambio porcentual con respecto al valor basal†					
		C-total	C-LDL	Apo B	TG‡	C-HDL	C-no HDL
Fase I Cambio de tratamiento de atorvastatina 10 mg a:							
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§	-9,5§	-6,0¶	-3,9	-1,1	-8,1§
Rosuvastatina 10 mg	939	-7,7§	-13,0§	-6,9#	-1,1	+1,1	-10,6§
Fase II Cambio de tratamiento de atorvastatina 20 mg a:							
Ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatina 40 mg	124	-3,8Þ	-6,9Þ	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8Þ
Cambio de tratamiento de rosuvastatina 10 mg a:							
Ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatina 20 mg	205	-4,5Þ	-7,5 Þ	-4,1Þ	-3,2ß	+0,8	-6,4Þ

*Coadministración de ezetimiba y atorvastatina equivalente a ezetimiba/atorvastatina 10 mg/10 mg o 10 mg/20 mg

†Estimadores M (basados en el método de Huber; el IC del 95% y el valor p se obtuvieron a partir del ajuste de un modelo de regresión robusto con términos para el tratamiento y el valor basal)

‡Las medias geométricas de los cambios porcentuales de TG con respecto al valor basal se calcularon basándose en la retrotransformación realizada por medio de la potenciación de las medias de los mínimos cuadrados (MC) basadas en el modelo y expresadas como (media geométrica – 1) multiplicada por 100

§p<0,001 frente a ezetimiba/atorvastatina 10 mg/10 mg

¶p<0,01 frente a ezetimiba/atorvastatina 10 mg/10 mg

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

[#]p<0,05 frente a ezetimiba/atorvastatina 10 mg/10 mg

[Þ]p<0,001 frente a ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg

[ß]p<0,05 frente a ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg

La Tabla 5 no contiene datos que comparen los efectos de ezetimiba/atorvastatina 10 mg/10 mg o 10 mg/20 mg con dosis superiores a 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), los pacientes con síndrome coronario agudo (infarto de miocardio (IM) sin onda Q o angina inestable) fueron aleatorizados para recibir atorvastatina 80 mg/día (n = 1.538) o placebo (n = 1.548). El tratamiento se inició durante la fase aguda tras la hospitalización y duró 16 semanas. Atorvastatina 80 mg/día proporcionó una reducción del 16% (p = 0,048) del riesgo del criterio principal de valoración combinado: muerte por cualquier causa, IM no mortal, paro cardiaco con reanimación o angina de pecho con evidencias de isquemia miocárdica que requirió hospitalización. Esto se debió fundamentalmente a una reducción del 26% de la rehospitalización por angina de pecho con evidencias de isquemia miocárdica (p = 0,018).

Este medicamento 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 CC mortal y no mortal en 10.305 pacientes hipertensos, de 40-80 años, con unos niveles de CT ≤6,5 mmol/l y al menos tres factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes fueron sometidos a seguimiento durante una mediana de 3,3 años. Atorvastatina 10 mg redujo significativamente (p < 0,001) el riesgo relativo de: CCC mortal más IM no mortal en un 36% (reducción del riesgo absoluto = 1,1%); acontecimientos cardiovasculares totales y procedimientos de revascularización en un 20% (reducción del riesgo absoluto = 1,9%) y acontecimientos coronarios totales en un 29% (reducción del riesgo absoluto = 1,4%).

En un estudio controlado con placebo, el estudio *Collaborative Atorvastatina Diabetes Study* (CARDS), se evaluó el efecto de atorvastatina 10 mg sobre los criterios de evaluación de la enfermedad cardiovascular en 2.838 pacientes, de 40-75 años, con diabetes tipo 2, que presentaban uno o más factores de riesgo cardiovascular, LDL ≤ 4,1 mmol/l y TG ≤ 6,8 mmol/l. Los pacientes fueron sometidos a seguimiento con una duración media de 3,9 años. Atorvastatina 10 mg redujo significativamente (p < 0,05): la tasa de acontecimientos cardiovasculares importantes 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 con ezetimiba/simvastatina, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con control activo participaron 18.144 pacientes reclutados en los 10 días siguientes a una hospitalización por un síndrome

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

coronario agudo (SCA; infarto agudo de miocardio [IM] o angina inestable [AI]). Se aleatorizó a todos los pacientes en una proporción de 1:1 para recibir ezetimiba/simvastatina 10 mg/40 mg (n = 9.067) o simvastatina 40 mg (n = 9.077) y seguidos durante una mediana de 6,0 años.

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

El criterio de valoración principal fue una combinación de muerte cardiovascular, acontecimientos coronarios importantes (definidos como IM no mortal, AI documentada que requirió hospitalización o cualquier procedimiento de revascularización coronaria realizado al menos 30 días después de la asignación del tratamiento aleatorizado) y accidente cerebrovascular no mortal. El estudio demostró que el tratamiento con ezetimiba/simvastatina proporcionó un beneficio mayor en la reducción del criterio de valoración principal compuesto de muerte cardiovascular, acontecimientos coronarios importantes y accidente cerebrovascular no mortal que el tratamiento con simvastatina sola (reducción del riesgo relativo del 6,4%, p = 0,016). El criterio de valoración principal se produjo en 2.572 de los 9.067 pacientes del grupo de ezetimiba/simvastatina (tasa de Kaplan-Meier [KM] a los 7 años del 32,72%) y en 2.742 de los 9.077 pacientes del grupo de simvastatina sola (tasa de KM a los 7 años del 34,67%). (Ver Figura 1 y Tabla 6). Cabe esperar que este beneficio incremental sea similar con la administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina. La tasa de mortalidad total no cambió en este grupo de pacientes de alto riesgo.

Se observó un beneficio general en todos los tipos de accidente cerebrovascular; sin embargo, hubo un pequeño aumento no significativo de la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de ezetimiba/simvastatina en comparación con el grupo de simvastatina sola. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con ezetimiba administrada conjuntamente con estatinas más potentes no se ha evaluado en estudios de resultados a largo plazo.
Por lo general, el efecto del tratamiento con ezetimiba/simvastatina fue similar a los resultados globales en numerosos subgrupos, definidos en función del sexo, la edad, la raza, antecedentes de diabetes, las concentraciones iniciales de lípidos, el tratamiento previo con estatinas, accidente cerebrovascular previo y la hipertensión.

Figura 1: Efecto de ezetimiba/simvastatina sobre el criterio de valoración principal compuesto de muerte cardiovascular, acontecimiento coronario importante o accidente cerebrovascular no mortal

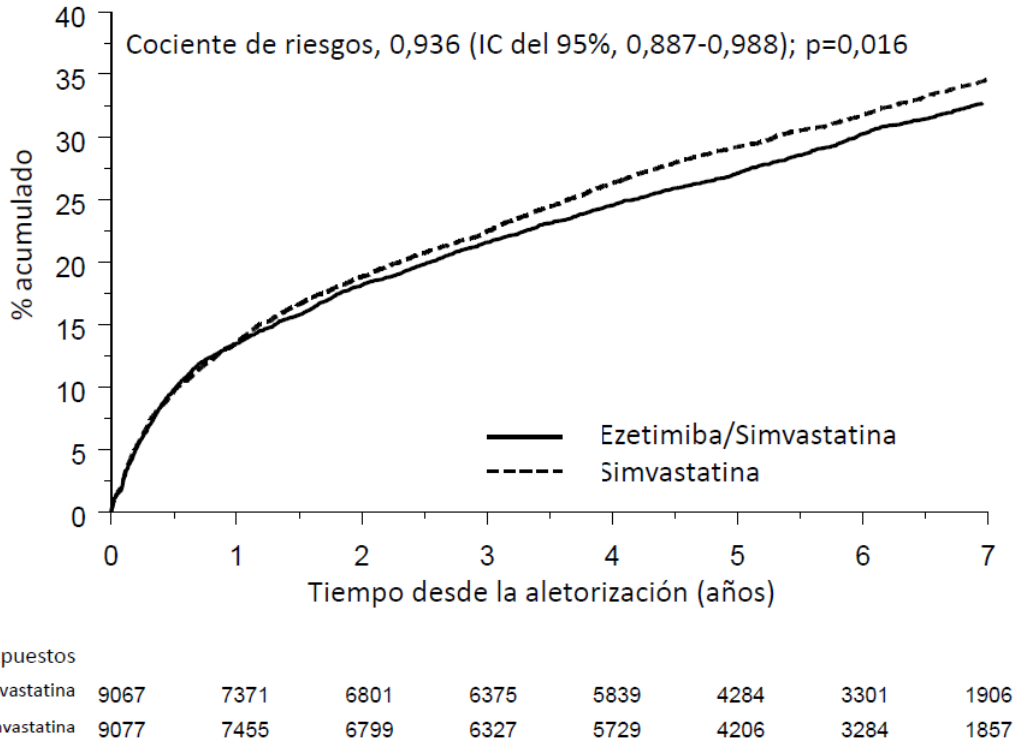


Tabla 6

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

Resultado	**Ezetimiba/Simvastatina 10 mg/40 mg* (N=9.067)**		**Simvastatina 40 mg† (N=9.077)**		**Cociente de riesgo (IC del 95%)**	**Valor de p**
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Criterio de valoración principal compuesto de eficacia						
(muerte cardiovascular, acontecimientos coronarios importantes y accidente cerebrovascular no mortal)	2.572	32,72%	2.742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Componentes del criterio de valoración principal compuesto y criterios de valoración de eficacia seleccionados (primera aparición de un evento específico en cualquier momento)						
Muerte cardiovascular	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Episodio coronario importante:						
IM no mortal	945	12,77%	1.083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angina inestable que requiere hospitalización	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Revascularización coronaria después de 30 días	1.690	21,84%	1.793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Accidente cerebrovascular no mortal	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010

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

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

‡estimación de Kaplan-Meier a 7 años

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH)

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

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con este medicamento en los diferentes grupos de la población pediátrica en los tratamientos de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mixta (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Ezetimiba/atorvastatina

Los efectos de una comida rica en grasas sobre la farmacocinética de ezetimiba y atorvastatina cuando se administran como comprimidos de este medicamento son comparables a los descritos para los comprimidos individuales.

Ezetimiba

Después de la administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y es conjugado intensamente a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) medias se produjeron en el plazo de 1 a 2 horas en el caso de ezetimiba-glucurónido y de 4 a 12 horas en el de ezetimiba. La biodisponibilidad absoluta de ezetimiba no puede determinarse ya que el compuesto es prácticamente insoluble en el medio acuoso adecuado para inyección.

La administración concomitante de alimentos (alimentos con alto contenido graso o sin grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimiba cuando se administró en forma de comprimidos de 10 mg.

Atorvastatina

Atorvastatina se absorbe rápidamente después de su administración oral; la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) se alcanza en el plazo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de atorvastatina. Tras la administración oral, la biodisponibilidad de los comprimidos de atorvastatina recubiertos con película es del 95% al 99% en comparación con la solución oral. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es de aproximadamente el 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente el 30%. Esta baja disponibilidad sistémica se atribuye al aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo hepático de primer paso.

Distribución

Ezetimiba

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

Atorvastatina

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Biotransformación

Ezetimiba

Ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y el hígado mediante conjugación glucurónida (una reacción de fase II) con posterior excreción biliar. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco detectados en el plasma, los cuales constituyen aproximadamente del 10 al 20% y del 80 al 90% del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma con evidencia de una importante circulación enterohepática. La semivida de ezetimiba y ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Atorvastatina

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

Eliminación

Ezetimiba

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

Atorvastatina

Atorvastatina 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 como la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que pueden limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.

Población pediátrica

Ezetimiba

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Atorvastatina

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

Pacientes de edad avanzada

Ezetimiba

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

Atorvastatina

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

Insuficiencia hepática

Ezetimiba

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el AUC medio de ezetimiba total aumentó en aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5 ó 6), en comparación con los sujetos sanos. En un estudio de dosis múltiples durante 14 días (10 mg al día) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh 7 a 9), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No es preciso realizar ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a los efectos desconocidos de un aumento de exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child-Pugh > 9), no se recomienda el uso de ezetimiba en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

Atorvastatina

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Insuficiencia renal

Ezetimiba

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con enfermedad renal grave (n = 8; CrCl media < 30 ml/min/1,73 m2), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces, en comparación con sujetos sanos (n = 9).

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

Atorvastatina

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

Género

Ezetimiba

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

Atorvastatina

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

Polimorfismo de SLCO1B1

Atorvastatina

En la captación hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida atorvastatina, interviene el trasportador 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Ezetimiba/atorvastatina

En estudios con la combinación de tres meses de duración en ratas y perros con ezetimiba y atorvastatina, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los asociados habitualmente a las estatinas. Los hallazgos histopatológicos del tipo de los observados con estatinas estaban limitados al hígado. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solas, lo que se atribuye a interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas tras la coadministración.

La administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina en ratas gestantes indicó que había un aumento relacionado con la combinación en estudio en el cambio del esqueleto "reducción de la osificación de las esternebras" en el grupo tratado con una dosis alta (1.000/108,6 mg/kg) de ezetimiba/atorvastatina. Este hecho puede estar relacionado con la disminución observada en los pesos corporales de los fetos. En conejas gestantes se observó una baja incidencia de deformidades esqueléticas (esternebras fusionadas, vértebras caudales fusionadas y variación asimétrica de las esternebras).

En una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro*, ezetimiba, administrada sola o junto con atorvastatina, no mostró potencial genotóxico.

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 (≥ 0,03 mg/kg/día), la concentración de colesterol en la bilis se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año en perros que recibieron dosis de hasta 300 mg/kg/día no se observó aumento de la incidencia de colelitiasis ni otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la importancia de estos datos en seres humanos. No puede descartarse un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de ezetimiba.

Las pruebas de carcinogenicidad a largo plazo sobre ezetimiba fueron negativas.

Ezetimiba no presentó efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra, ni tampoco fue teratógena en ratas o conejos, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba cruzó la barrera placentaria en ratas y conejas gestantes a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día.

Atorvastatina

Atorvastatina no mostró potencial mutagénico y clastogénico en una batería de 4 *pruebas in vitro* y en 1 ensayo *in vivo*. Atorvastatina no resultó carcinogénica en ratas, pero dosis altas administradas a ratones (que produjeron un $AUC_{0\text{-}24h}$ 6-11 veces superior al alcanzado en seres humanos con la dosis más alta recomendada) mostraron adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras. Hay evidencias, obtenidas de estudios experimentales en animales, de que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar al desarrollo de los embriones o fetos. En ratas, conejos y perros, atorvastatina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, y tampoco fue teratógeno. Sin embargo, a dosis tóxicas para la madre

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato.

Croscarmelosa sódica.

Povidona.

Laurilsulfato de sodio.

Estearato de magnesio.

Carbonato de calcio.

Polisorbato 80.

Hidroxipropilcelulosa.

Celulosa microcristalina.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster precortado unidosis de Aluminio/Poliamida-Aluminio-PVC.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Envases con 30 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.773

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

Noviembre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2026

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/

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS