

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ezetimiba/Atorvastatina Normon 10 mg/10 mg comprimidos

Ezetimiba/Atorvastatina Normon 10 mg/20 mg comprimidos

Ezetimiba/Atorvastatina Normon 10 mg/40 mg comprimidos

Ezetimiba/Atorvastatina Normon 10 mg/80 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de ezetimiba (ezetimiba) y 10, 20, 40 u 80 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica).

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido de 10 mg/10 mg contiene 145 mg de lactosa.

Cada comprimido de 10 mg/20 mg contiene 170 mg de lactosa.

Cada comprimido de 10 mg/40 mg contiene 219 mg de lactosa.

Cada comprimido de 10 mg/80 mg contiene 317 mg de lactosa.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Ezetimiba/Atorvastatina Normon 10 mg / 10 mg comprimidos: comprimidos de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula (12,7 mm x 5,1 mm) marcado con "1" en una cara.

Ezetimiba/Atorvastatina Normon 10 mg / 20 mg comprimidos: comprimidos de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula (14,5 mm x 6,8 mm), marcado con "2" en una cara.

Ezetimiba/Atorvastatina Normon 10 mg / 40 mg comprimidos: comprimidos de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula (16,4 mm x 6,3 mm), marcado con "3" en una cara.

Ezetimiba/Atorvastatina Normon 10 mg / 80 mg comprimidos: comprimidos de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula (17,0 mm x 8,0 mm), marcado con "4" en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Ezetimiba/Atorvastatina Normon como complemento de la dieta está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica y homocigótica familiar y no familiar) o hiperlipidemia mixta ya contralada con atorvastatina y ezetimiba simultáneamente al mismo nivel de dosis.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

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

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

El paciente debe llevar una dieta hipolipemiente adecuada y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Ezetimiba/Atorvastatina

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido ni la seguridad, ni la eficacia de Ezetimiba/Atorvastatina en niños y adolescentes (ver sección 5.2). No hay datos disponibles.

#### *Insuficiencia hepática*

Ezetimiba/Atorvastatina no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child Pugh  $\geq 7$ , ver sección 4.4. y 5.2). Ezetimiba/Atorvastatina 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).

#### *Coadministración con secuestrantes de los ácidos biliares*

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

#### *Coadministración con otros medicamentos*

En pacientes que toman concomitantemente Atorvastatina con los antivirales para la Hepatitis C elbasvir/grazoprevir, las dosis de atorvastatina no debe exceder 20 mg/día (ver sección 4.4. y 4.5.).

#### Forma de administración

Ezetimiba/Atorvastatina es administrada por vía oral. El comprimido debe ser tragado con la suficiente cantidad de líquido (ejemplo, un vaso de agua).

Ezetimiba/Atorvastatina puede ser administrada como una dosis única a cualquier hora del día con o sin comida, pero siempre es preferible que se administre a la misma hora.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo 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).

Ezetimiba/Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas séricas que superen en 3 veces el límite superior de normalidad (LSN).

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/rabdomiólisis

En la experiencia postcomercialización con ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis estaban tomando una estatina concomitantemente con ezetimiba. Sin embargo, se ha comunicado muy raramente rabdomiólisis con

ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimiba a otros fármacos que se sabe que están asociados a un alto riesgo de rabdomiólisis.

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 fosfocinasa (CPK) (>10 veces el límite superior de la normalidad [LSN]), mioglobulinemia y mioglobulinuria, que puede desembocar en insuficiencia renal. Se ha notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (IMNM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la atorvastatina. El IMNM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de la creatina quinasa sérica, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

#### *Antes del tratamiento*

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

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

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

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

#### *Medición de la creatina fosfocinasa*

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

#### *Seguimiento durante el tratamiento*

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

### *Tratamiento simultáneo con otros productos*

A consecuencia del componente atorvastatina de Ezetimiba/Atorvastatina, el riesgo de rabdomiólisis se incrementa cuando atorvastatina es administrado de forma simultánea con determinados medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de atorvastatina, tales como los inhibidores potentes de CYP3A4 o proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol 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 ezetimiba. 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 Ezetimiba/Atorvastatina menor. Asimismo, en el caso de los inhibidores potentes de CYP3A4, se deberá valorar una dosis inicial menor de Ezetimiba/Atorvastatina y se recomienda un seguimiento clínico adecuado de estos pacientes (ver sección 4.5).

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

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

En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de Ezetimiba/Atorvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

### Enzimas hepáticas

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

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

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

### Insuficiencia hepática

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

### Fibratos

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

#### Ciclosporina

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

#### Anticoagulantes

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

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

#### Excipientes

##### **Ezetimiba/Atorvastatina Normon 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.

##### **Ezetimiba/Atorvastatina Normon contiene sodio**

Ezetimiba/Atorvastatina Normon contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

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

#### Interacciones farmacodinámicas

Múltiples mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG Co-A reductasa. Los medicamentos o productos a base de plantas que inhiben ciertas enzimas (p. ej., CYP3A4)

y/o vías mediadas por transportadores (p. ej., OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

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

#### Interacciones farmacocinéticas

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

#### Efectos de otros medicamentos sobre Ezetimiba/Atorvastatina Normon

##### *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 Ezetimiba/Atorvastatina al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción (ver sección 4.2).

*Ciclosporina:* en un estudio realizado con ocho pacientes a los que se había realizado un trasplante renal, que tenían un aclaramiento de creatinina de > 50 ml/min y que tomaban una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba aumentó 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC medio de ezetimiba total en comparación con una población control sana, que estaba recibiendo sólo ezetimiba, de otro estudio (n=17). En un estudio diferente, en un paciente trasplantado renal con insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, se demostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total comparada con controles concurrentes que estaban recibiendo ezetimiba sola. En un estudio cruzado de dos periodos, en doce individuos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7 provocó un aumento medio del 15% en el AUC de ciclosporina (intervalo de descenso del 10% hasta un aumento del 51%) comparado con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de ezetimiba coadministrada en la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Se deberá tener precaución al iniciar el tratamiento con Ezetimiba/Atorvastatina en el caso de tratamiento con ciclosporina. Se deberán monitorizar las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciban Ezetimiba/Atorvastatina y ciclosporina (ver sección 4.4).

*Fibratos:* la administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumentó las concentraciones de ezetimiba total aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente. Aunque estos incrementos no se consideran clínicamente significativos, no se recomienda la administración conjunta de Ezetimiba/Atorvastatina y fibratos (ver sección 4.4).

##### *Atorvastatina*

#### Efecto de coadministrar medicamentos con atorvastatina

Atorvastatina se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y del transportador 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos de OATP1B1. Atorvastatina también se identifica como un sustrato de 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 atorvastatina y otros medicamentos que poseen la capacidad de inducir miopatía, como los derivados del ácido fibríco y ezetimiba (ver sección 4.3 y 4.4).

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

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

*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 Ezetimiba/Atorvastatina no debe exceder de 10/20 mg al día en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir (ver sección 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 atorvastatina y rifampicina, ya que la administración de atorvastatina posterior a la de rifampicina se ha asociado a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. No obstante, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en hepatocitos y si no se puede evitar la administración concomitante, los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados en relación con la eficacia.

*Inhibidores del 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 una reducción de la dosis de Ezetimiba/Atorvastatina y la monitorización clínica de la eficacia (ver Tabla 1).

*Gemfibrozilo / derivados del ácido fibríco:* el uso de fibratos en monoterapia se asocia ocasionalmente a acontecimientos relacionados con el músculo, incluida la rbdomiólisis. El riesgo de que aparezcan estos acontecimientos se puede ver incrementado con el uso simultáneo de derivados del ácido fibríco y atorvastatina.

*Ezetimiba:* el uso de ezetimiba 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.

*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 Ezetimiba/Atorvastatina, 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 10/20 mg. En el caso de los pacientes en tratamiento actual con Ezetimiba/Atorvastatina, la dosis de Ezetimiba/Atorvastatina no deberá sobrepasar una dosis diaria de 10/20 mg durante su administración conjunta con boceprevir.

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

##### *Ezetimiba*

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

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

*Anticoagulantes:* en un estudio con doce adultos varones sanos, la administración simultánea de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, ha habido informes después de la comercialización de aumentos del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o 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:* cuando 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:* la administración conjunta de atorvastatina y un anticonceptivo oral produjo un incremento de las concentraciones plasmáticas de noretisterona y etinilestradiol.



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

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

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

Medicamento coadministrado y régimen de administración	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Ratio del AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días 14 a 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	9,4 veces	En los casos en los que sea necesaria la coadministración con atorvastatina, no superar la dosis de 10 mg al día de atorvastatina. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 días	20 mg, DU	7.9	
Ciclosporina 5.2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg QD durante 28 días	8.7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg QD durante 4 días	5.9	En los casos en los que sea necesaria la coadministración con atorvastatina, se recomienda el uso de dosis de mantenimiento de atorvastatina inferiores. A dosis de atorvastatina que superen 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Claritromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg QD durante 8 días	4.5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID desde los días 5-7, aumento de la dosis a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min tras la administración de atorvastatina	40 mg QD durante 4 días	3.9	En los casos en los que sea necesaria la coadministración con atorvastatina, se recomienda el uso de dosis de mantenimiento de atorvastatina inferiores. A dosis de atorvastatina que superen 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg QD durante 4 días	3.4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg DU	3.3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 4 días	2.5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 4 días	2.3	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 28 días	1.74	Sin recomendaciones específicas.
Elbasvir 50 mg QD/ Grazoprevir 200 mg QD, 13 días	10 mg DU	1.95	Durante la coadministración con medicamentos que contengan

			elbasvir o grazoprevir, la dosis de atorvastatina no debe exceder de una dosis de 20 mg al día
Glecaprevir 400 mg QD / Pibrentasvir 120 mg QD, 7 días	10 mg QD durante 7 días	8.3	Está contraindicada la coadministración con medicamentos que contengan glecaprevir o pibrentasvir (ver sección 4.3).
Zumo de pomelo, 240 mL QD *	40 mg, DU	1.37	No se recomienda la toma simultánea de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 mg QD, 28 días	40 mg, DU	1.51	Tras el inicio del tratamiento o después del ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la monitorización clínica adecuada de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, DU	1.33	Se recomienda la dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, única dosis	80 mg, DU	1.18	Sin recomendaciones específicas.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg QD durante 2 weeks	1.00	Sin recomendaciones específicas.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg QD durante 8 semanas	0.74**	Sin recomendaciones específicas.
Suspensión de antiácidos que contienen hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 17 días	10 mg QD duración 15 días	0.66	Sin recomendaciones específicas.
Efavirenz 600 mg QD, 14 días	10 mg durante 3 días	0.59	Sin recomendaciones específicas.
Rifampicina 600 mg QD, 7 días (co-administrada)	40 mg DU	1.12	Si no se pudo evitar la coadministración, se recomienda la administración simultánea de atorvastatina y rifampicina, junto con monitorización clínica.
Rifampicina 600 mg QD, 5 días (dosis separadas)	40 mg DU	0.20	
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg DU	1.35	Se recomienda comenzar con la dosis inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg QD, 7 días	40 mg DU	1.03	Se recomienda comenzar con la dosis inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg DU	2.3	Se recomienda el uso de una dosis inicial menor, así como la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no deberá superar una dosis diaria de 20 mg durante la coadministración con boceprevir.

\* Representa la proporción de tratamientos (fármaco coadministrado más atorvastatina versus atorvastatina sola)

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

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

\*\* Proporción basada en una única muestra tomada de 8 a 16 horas después de la dosis

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

**Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma conjunta**

Regimen de administración de atorvastatina	Medicamento co-administrado		
	Medicamento/Dosis (mg)	Ratio del AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendaciones clínicas
80 mg QD durante 10 días	Digoxina 0.25 mg QD, 20 días	1.15	Los pacientes que tomen digoxina deberán ser monitorizados adecuadamente.
40 mg QD durante 22 días	Anticonceptivos orales QD, 2 meses - noretisterona 1 mg - etinilestradiol 35 µg	1.28 1.19	Sin recomendaciones específicas.
80 mg QD durante 15 días	* Fenazona, 600 mg DU	1.03	Sin recomendaciones específicas.
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg BID, 7 días	1.08	Sin recomendaciones específicas.
10 mg, QD durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	0.73	Sin recomendaciones específicas.
10 mg QD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	0.99	Sin recomendaciones específicas.

<sup>&</sup> Representa la proporción de tratamientos (fármaco coadministrado más atorvastatina versus atorvastatina sola).

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

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

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### *Mujeres potencialmente fértiles*

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

##### Embarazo

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

##### *Atorvastatina*

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

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

#### *Ezetimiba*

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo.

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).

#### Lactancia

Ezetimiba/Atorvastatina está contraindicado durante la lactancia.

#### *Atorvastatina*

Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos son excretados en la leche humana. En ratas, la concentración plasmática de atorvastatina y sus metabolitos activos es similar a la de la leche (ver sección 5.3). Debido al potencial de reacciones adversas graves, las mujeres que toman Atorvastatina/Ezetimiba no deben amamantar a sus bebés (ver sección 4.3). Atorvastatina esta contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

#### *Ezetimiba*

Ezetimiba no debe usarse durante la lactancia. Estudios en ratas han mostrado que ezetimiba se secreta en la leche materna. Se desconoce si ezetimiba se secreta en la leche materna de humanos.

#### Fertilidad

Ningún estudio de fertilidad han sido llevados a cabo con Ezetimiba/Atorvastatina..

#### *Atorvastatina*

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

#### *Ezetimiba*

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

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

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

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); y muy raras ( $< 1/10.000$ ) y no conocidas (no pueden estimarse de los datos disponibles).

<b>Clasificación por</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
--------------------------	----------------------------	-------------------

<b>órganos y sistemas</b>		Atorvastatina	Ezetimiba	Ezetimiba+ Estatina
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Frecuente		
Trastornos sanguíneos y linfáticos	Trombocitopenia	Raras	No conocida*	
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas	Frecuente		
	Reacciones anafilácticas	Muy raras		
	Hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia y angioedema		No conocida*	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperglucemia	Frecuente		
	Hipoglucemia, aumento de peso, anorexia	Poco frecuente		
	Disminución del apetito		Poco frecuente	
Trastornos psiquiátricos	Pesadillas, insomnio	Poco frecuente		
	Depresión		No conocida*	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente		Frecuente
	Mareos	Poco frecuente	No conocida*	
	Hipoestesia, disgeusia, amnesia.	Poco frecuente		
	Parestesia	Poco frecuente	No conocida*	Poco frecuente
	Neuropatía periférica	Raras		
	Miastenia grave	No conocida		No conocida
Trastornos de la vista	Vision borrosa	Poco frecuente		
	Alteración visual	Raras		
	Miastenia ocular	No conocida		No conocida
Trastornos del oído y el laberinto	Tinnitus	Poco frecuente		
	Perdida de audición	Muy raras		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringolaríngeo, epistaxis	Frecuente		
	Tos		Poco frecuente	
	Disnea		No conocida*	
Trastornos gastrointestinales	Flatulencia, diarrea	Frecuente	Frecuente	
	Estreñimiento	Frecuente	No conocida*	

	Nauseas, dispepsia	Frecuente	Poco frecuente	
	Vómitos, eructos	Poco frecuente		
	Pancreatitis	Poco frecuente	No conocida*	
	Dolor abdominal	Poco frecuente	Frecuente	
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico		Poco frecuente	
	Boca seca, gastritis			Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Poco frecuente	No conocida*	
	Colestasis	Raras		
	Fallo hepático	Muy raras		
	Colelitiasis, colecistitis		No conocida*	
Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos	Urticaria, erupción cutánea, prurito.	Poco frecuente		Poco frecuente
	Alopecia	Poco frecuente		
	Edema angioneurótico, dermatitis ampollosa, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	Raras		
	Eritema multiforme	Raras	No conocida*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, espasmos musculares,	Frecuente	Poco frecuente	
	Inflamación de articulaciones	Frecuente		
	Dolor en las extremidades, dolor de espalda	Frecuente		Poco frecuente
	Fatiga muscular	Poco frecuente		
	Debilidad muscular	Poco frecuente		Poco frecuente
	Dolor de cuello	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Mialgia	Frecuente	No conocida*	Frecuente
	Miositis, tendinopatía (a veces complicada por ruptura)	Raras		
	Miopatía necrotizante inmunomediada	No conocida		
	Miopatía / rabdomiólisis /	Raras	No	

	Ruptura muscular		conocida*	
	Síndrome similar al lupus	Muy raras		
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	Ginecomastia	Muy raras		
Trastornos vasculares	Sofocos, hipertensión		Poco frecuente	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Poco frecuente		Poco frecuente
	Astenia	Poco frecuente	No conocida*	Poco frecuente
	Dolor del pecho	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Fatiga	Poco frecuente	Frecuente	
	Malestar, pirexia	Poco frecuente		
	Dolor		Poco frecuente	
Exploraciones complementarias	Prueba de función hepática anormal, aumento de creatina quinasa en sangre	Frecuente		
	Glóbulos blancos orina positiva	Poco frecuente		
	ALT y / o AST aumentadas		Poco frecuente	Frecuente
	Aumento de CPK en sangre, aumento de gamma-glutamyltransferasa, prueba de función hepática anormal		Poco frecuente	

\* Experiencia post- comercialización (con o sin estatina)

Los siguiente efectos adversos han sido comunicados con algunas estatinas:

- Disfunción sexual,
- Depresión,
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con terapia a largo plazo (ver sección 4.4),
- Diabetes mellitus: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas  $\geq 5.6$  mmol / L, IMC  $>30$  kg / m<sup>2</sup>, 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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### 4.9. Sobredosis

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

##### *Ezetimiba*

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

### 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 los lípidos, Código ATC: C10BA05.

##### Mecanismo de acción

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

##### *Ezetimiba*

La diana molecular de Ezetimiba es el transportador de esteroides, Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1), que es responsable de la absorción intestinal de colesterol y fitosteroides. Ezetimiba inhibe la absorción intestinal de colesterol en las microvellosidades del intestino delgado y disminuye el transporte de colesterol intestinal al hígado.

Se ha demostrado que ezetimiba inhibe > 50-55% de la absorción de colesterol en pacientes con hipercolesterolemia leve a moderada.

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba para inhibir la absorción del colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción del colesterol marcado con C<sup>14</sup> sin que se produjeran efectos sobre la absorción de los triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

##### *Atorvastatina*

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

Atorvastatina disminuye las concentraciones séricas del colesterol plasmático y de las lipoproteínas inhibiendo la 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.

El producto combinado 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.

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 Ezetimiba/Atorvastatina (10/10, 10/20, 10/40 y 10/80) 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. Ezetimiba/Atorvastatina 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 Ezetimiba/Atorvastatina que con atorvastatina sola.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, 621 pacientes adultos con HeFH, enfermedad coronaria o múltiples factores de riesgo cardiovascular  $\geq 2$ , y un nivel de LDL-C  $\geq 130$  mg / dL recibieron después de 6 a 10 semanas con dieta estabilizada y atorvastatina (10 mg / día) en período de prueba abierto atorvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg o atorvastatina 20 mg. La dosis de atorvastatina en ambos grupos se duplicó después de 4 semanas, 9 semanas o ambas cuando el nivel de LDL-C no estaba en su objetivo  $\leq 100$  mg / dL a un máximo de 40 mg en el grupo de combinación y 80 mg en el grupo de monoterapia . La proporción de sujetos que alcanzaron su objetivo objetivo de nivel de LDL-C de  $\leq 100$  mg / dL fue significativamente mayor en el grupo de combinación que en el grupo de monoterapia con atorvastatina (22 % vs 7 %;  $P < 0.01$ ). A las 4 semanas, los niveles de LDL-C, triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de baja densidad se redujeron significativamente más mediante la terapia de combinación que al duplicar la dosis de atorvastatina (LDL-C -22.8% versus -8.6 %;  $P < 0.01$ ) .

En otro estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 450 pacientes hipercolesterolémicos con enfermedad coronaria que no habían alcanzado su objetivo de LDL-C  $\leq 2,60$  mmol / L mientras estaban en una dosis estable de atorvastatina 10 o 20 mg / día durante  $\geq 6$  semanas recibieron atorvastatina + ezetimiba o atorvastatina + placebo. Significativamente más pacientes alcanzaron un LDL-C  $\leq 2.6$  mmol con ezetimiba que con placebo (81.3 vs. 21.8%;  $p < 0.001$ ). En comparación con el placebo, la administración conjunta de ezetimiba con atorvastatina en curso condujo a reducciones significativamente ( $P \leq 0.001$ ) mayores en LDL-C, TC, TG, no HDL-C y apolipoproteína B; HDL-C aumentó significativamente ( $P \leq 0.05$ ).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

### Absorción *Ezetimiba*

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

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

#### *Atorvastatina*

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

#### Distribución

##### *Ezetimiba*

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

##### *Atorvastatina*

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

#### Biotransformación

##### *Ezetimiba*

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

##### *Atorvastatina*

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

#### Eliminación

##### *Ezetimiba*

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

##### *Atorvastatina*

Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y del transportador 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son

sustratos de OATP1B1. Atorvastatina también se 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. Atorvastatina se elimina fundamentalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, el medicamento no parece sufrir una circulación enterohepática significativa. La semivida de eliminación plasmática media de atorvastatina en humanos es de aproximadamente 14 horas. La semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20-30 horas, debido a la contribución de los metabolitos activos.

#### Población pediátrica

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

##### *Ezetimiba*

La absorción y el metabolismo de ezetimiba son similares en niños y adolescentes (10 a 18 años) y adultos. Basándose en ezetimiba total, no hay diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica menor de 10 años. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes (con edades entre 9 y 17 años) se limita a pacientes con HFoH o sitosterolemia.

##### *Atorvastatina*

En un estudio abierto de 8 semanas, pacientes pediátricos (de edades comprendidas entre 6 y 17 años) en el estadio 1 de Tanner (N=15) y en el estadio 2 de Tanner (N=24) con hipercolesterolemia familiar heterocigota y una concentración basal de C-LDL  $\geq 4$  mmol/l fueron tratados con comprimidos masticables de 5 ó 10 mg de atorvastatina o 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 ( $\geq 65$  años) que en los jóvenes (18 a 45 años). La reducción del C-LDL y el perfil de seguridad son comparables entre pacientes ancianos y jóvenes tratados con ezetimiba.

##### *Atorvastatina*

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

#### Insuficiencia hepática

##### *Ezetimiba*

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

##### *Atorvastatina*

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

#### Insuficiencia renal

##### *Ezetimiba*

Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con nefropatía grave (n=8; CrCl media  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces, en comparación con sujetos sanos (n=9).

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

##### *Atorvastatina*

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

#### Género

##### *Ezetimiba*

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

##### *Atorvastatina*

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

#### Polimorfismo de *SLCO1B1*

##### *Atorvastatina*

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

##### *Ezetimiba*

Los estudios en animales sobre la toxicidad crónica de ezetimiba no identificaron órganos diana para los efectos tóxicos. En perros tratados durante cuatro semanas con ezetimiba ( $\geq 0,03$  mg/kg/día), la concentración de colesterol en la bilis se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año en perros que recibieron dosis de hasta 300 mg/kg/día no se observó aumento de la incidencia de 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<sub>0-24h</sub> 6-11 veces superior al alcanzado en seres humanos con la dosis más alta recomendada) mostraron adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras. Hay evidencias, obtenidas de estudios experimentales en animales, de que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar al desarrollo de los embriones o fetos. En ratas, conejos y perros, atorvastatina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, y tampoco fue teratógeno. Sin embargo, a dosis tóxicas para la madre se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. El desarrollo de las crías de las ratas se vio retrasado y se redujo la supervivencia postnatal durante la exposición de las madres a dosis altas de atorvastatina. En ratas, existen pruebas de que atraviesa la placenta. También en ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son similares a las de la leche. Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana

### *Ezetimiba y estatina coadministrada*

En estudios de administración conjunta de ezetimiba y estatinas (incluyendo atorvastatina), los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los asociados habitualmente a las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solas, lo que es atribuible a interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas tras la coadministración. Tales interacciones no ocurren en los estudios clínicos.

Las miopatías ocurrieron en ratas solo después de la exposición a dosis que fueron varias veces más altas que la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel de AUC para las estatinas y 500 a 2000 veces el nivel de AUC para los metabolitos activos). En una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro*, ezetimiba coadministrada con estatinas no mostró potencial genotóxico. La coadministración de ezetimiba con estatinas no fue teratogénica en ratas. En conejas gestantes se observó una baja incidencia de deformaciones esqueléticas (número reducido de vértebras caudales, vértebras torácicas y caudales fusionadas).

La administración conjunta de ezetimiba con lovastatina produjo efectos embrioletales.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

- Lactosa monohidrato
- Carbonato de calcio
- Celulosa microcristalina
- Lauril sulfato sódico (E487)
- Croscarmelosa sódica
- Povidona k30
- Hidroxipropilcelulosa
- Estearato de magnesio
- Polisorbato 80

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

Ezetimiba/Atorvastatina Normon 10 mg/ 10, 20, 40 y 80 mg comprimidos estará disponible en cajas de 10, 30, 90 y 100 comprimidos en blister de OPA/Aluminio/PVC.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

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

LABORATORIOS NORMON, S.A.  
C/ Ronda de Valdecarrizo, 6  
28760 Tres Cantos, Madrid  
España

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

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

Noviembre 2019

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

Marzo 2023