

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ezetimiba/Atorvastatina Cinfamed 10 mg/10 mg comprimidos
Ezetimiba/Atorvastatina Cinfamed 10 mg/20 mg comprimidos
Ezetimiba/Atorvastatina Cinfamed 10 mg/40 mg comprimidos
Ezetimiba/Atorvastatina Cinfamed 10 mg/80 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Ezetimiba/Atorvastatina Cinfamed 10 mg/10 mg comprimidos contiene 145 mg de lactosa.
Ezetimiba/Atorvastatina Cinfamed 10 mg/20 mg comprimidos contiene 170 mg de lactosa.
Ezetimiba/Atorvastatina Cinfamed 10 mg/40 mg comprimidos contiene 219 mg de lactosa.
Ezetimiba/Atorvastatina Cinfamed 10 mg/80 mg comprimidos contiene 317 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido de 10 mg/10 mg: Comprimidos en forma de cápsulas de color blanco a blanquecino (12,7 mm x 5,1 mm) con un "1" grabado en una cara.

Comprimido de 10 mg/20 mg: Comprimidos en forma de cápsulas, de color blanco a blanquecino (14,5 mm x 6,8 mm) con un "2" grabado en una cara.

Comprimido de 10 mg/40 mg: Comprimidos en forma de cápsulas de color blanco a blanquecino (16,4 mm x 6,3 mm) con un "3" grabado en una cara.

Comprimido de 10 mg/80 mg: Comprimidos en forma de cápsulas, de color blanco a blanquecino (17,0 mm x 8,0 mm) con un "4" grabado en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ezetimiba/Atorvastatina como tratamiento complementario a la dieta, está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y homocigota y no familiar) o hiperlipidemia mixta, ya controlada con atorvastatina y ezetimiba administradas simultáneamente en las mismas dosis.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

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

El paciente debe seguir una dieta adecuada de reducción de lípidos y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Ezetimiba/Atorvastatina.

Ezetimiba/Atorvastatina no es adecuado para la terapia inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, sólo debe hacerse con los monocomponentes y después de ajustar las dosis, es posible cambiar a la combinación de dosis fija apropiada.

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 y adolescentes (ver sección 5.2). No se dispone de datos.

Pacientes con insuficiencia hepática

Ezetimiba/Atorvastatina no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child Pugh ≥ 7 , ver sección 4.4 y 5.2). Ezetimiba/Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

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

Coadministración con secuestradores de ácidos biliares

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

Coadministración con otros medicamentos

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

Forma de administración

Ezetimiba/Atorvastatina se administra por vía oral. El comprimido debe ser ingerido con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua).

Ezetimiba/Atorvastatina se puede administrar como una dosis única en cualquier momento del día (pero preferiblemente siempre a la misma hora), con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

El tratamiento con Ezetimiba/Atorvastatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia, así como en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos 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) y está contraindicado en pacientes tratados con los antivirales glecaprevir/pibrentasvir para la hepatitis C.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Miopatía/rabdomiólisis

En la experiencia post-comercialización 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 medicamentos 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 cinasa (CK) (>10 veces el límite superior de la normalidad [LSN]), mioglobinemia y mioglobulinuria, que puede desembocar en insuficiencia renal. Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas, incluyendo atorvastatina. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

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 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 CK están significativamente elevados (> 5 veces LSN), no se debe iniciar el tratamiento.

Medición de la creatina cinasa

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

Durante el tratamiento

- Se debe indicar a los pacientes que comuniquen inmediatamente los dolores, calambres o debilidad muscular que experimenten, 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 CK. 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 CK se encuentran elevados ≤ 5 veces LSN, se deberá considerar la suspensión del tratamiento.
- Si los síntomas se solventan y los valores de CK 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 CK (>10 veces LSN), o en caso de que se diagnostique

o sospeche una rabdomiólisis.

Tratamiento simultáneo con otros medicamentos

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 fibríco, 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.

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 una estatina, 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.

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

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/m², triglicéridos aumentados, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las guías nacionales.

Miastenia

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.

Advertencia sobre 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 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

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.

Atorvastatina

Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente con la 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 fibrótico 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 rabdomiólisis. 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 ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una vigilancia clínica apropiada de estos pacientes.

Colestipol: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores cuando se administró colestipol simultáneamente con atorvastatina (Concentración relativa de atorvastatina: 0.74). No obstante, la disminución de los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando atorvastatina y colestipol se administraron conjuntamente 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 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 no deberá sobrepasar una dosis diaria de 10/20 mg durante su administración conjunta con boceprevir.

Efectos de Ezetimiba/Atorvastatina sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Ezetimiba

En estudios preclínicos, se ha demostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente 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 tuvo efecto sobre la farmacocinética de la dapsona, el dextrometorfano, la digoxina, los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), la glipizida, la tolbutamida o el midazolam durante la coadministración. La cimetidina, administrada conjuntamente con ezetimiba, no tuvo ningún efecto sobre 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 estacionario 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 durante los 15 días de inicio de 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)	Cambio en el AUC ^{&}	Recomendación clínica [#]
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días 14 a 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	9,4	En los casos en los que sea necesaria la coadministración con atorvastatina, no superar la dosis de 10 mg 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 QD, 4 días	40 mg DU	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 4 días	2,5	
Fosamprenavir 1.400 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 4 días	2,3	
Nelfinavir 1.250 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 28 días	1,74	Sin recomendaciones específicas.
Elbasvir 50 mg QD/Grazoprevir 200 mg QD, 13 días	10 mg DU	1,95	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 el uso de una dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.

Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg DU	1,18	Sin recomendaciones específicas.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg QD durante 2 semanas	1,00	Sin recomendaciones específicas.
Colestipol 10 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 durante 15 días	0,66	Sin recomendaciones específicas.
Efavirenz 600 mg QD, 14 días	10 mg durante 3 días	0,59	Sin recomendaciones específicas.
Rifampicina 600 mg QD, 7 días (coadministrada)	40 mg DU	1,12	Si no se puede evitar la 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 una dosis inicial más baja y un seguimiento clínico de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg QD, 7 días	40 mg DU	1,03	Se recomienda una dosis inicial más baja y un seguimiento clínico 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 (medicamento 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 del producto activo (atorvastatina y sus metabolitos) y un aumento de 1,3 veces de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

** Relación basada en una sola muestra tomada 8-16 h después de la dosis.

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

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

Régimen de administración de atorvastatina	Medicamento coadministrado		
	Medicamento/Dosis (mg)	Cambio en el AUC ^{&}	Recomendación clínica
80 mg QD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg QD, 20 días	1,15	Los pacientes que tomen digoxina deberán ser monitorizados adecuadamente
40 mg QD durante 22 días	Anticonceptivos orales QD, 2 meses -noretisterona 1 mg -etinilestradiol 35 microgramos (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 1.400 mg BID, 14 días	0,73	Sin recomendaciones específicas.
10 mg QD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	0,99	Sin recomendaciones específicas.

[&] Representa la proporción de tratamientos (medicamento 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 en edad fértil

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 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 maternal con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, que es un precursor de la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y, por lo general, la suspensión 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 esterneras” 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 (esterneras fusionadas, vértebras caudales fusionadas y variación asimétrica de las esterneras).

Lactancia

Ezetimiba/Atorvastatina está contraindicado durante la lactancia.

Atorvastatina

Se desconoce si la atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. En ratas, la concentración plasmática de atorvastatina y sus metabolitos activos es similar a la de la leche (ver sección 5.3). Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves, las mujeres que reciben Ezetimiba/Atorvastatina no deben dar el pecho (ver sección 4.3). La atorvastatina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

Ezetimiba

Ezetimiba no debe utilizarse durante la lactancia. Los estudios realizados en ratas han demostrado que ezetimiba se secreta en la leche materna. Se desconoce si ezetimiba se secretan en la leche materna humana.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con Ezetimiba/Atorvastatina.

Atorvastatina

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

Ezetimiba

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Ezetimiba	Ezetimiba + Estatina
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Frecuentes		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Raras	No conocida*	
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas	Frecuentes		
	Reacciones anafilácticas	Muy raras		
	Hipersensibilidad, que incluye erupción, urticaria, anafilaxis y angioedema		No conocida*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia	Frecuentes		
	Hipoglucemia, aumento de peso, anorexia	Poco frecuentes		
	Reducción del apetito		Poco frecuentes	
Trastornos psiquiátricos	Pesadillas, insomnio	Poco frecuentes		
	Depresión		No conocida*	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes		Frecuentes
	Mareo	Poco frecuentes	No conocida*	
	Hipoestesia, disgeusia, amnesia.	Poco frecuentes		
	Parestesia	Poco frecuentes	No conocida*	Poco frecuentes
	Neuropatía periférica	Raras		
	Miastenia grave	No conocida		
Trastornos oculares	Visión borrosa	Poco frecuentes		
	Alteración visual	Raras		
	Miastenia ocular	No conocida		
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Poco frecuentes		
	Pérdida de la audición	Muy raras		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringolaríngeo, epistaxis	Frecuentes		
	Tos		Poco frecuentes	
	Disnea		No conocida*	
Trastornos gastrointestinales	Flatulencia, diarrea	Frecuentes	Frecuentes	
	Estreñimiento	Frecuentes	No	

			conocida*	
	Náusea, dispepsia	Frecuentes	Poco frecuentes	
	Vómitos, eructos	Poco frecuentes		
	Pancreatitis	Poco frecuentes	No conocida*	
	Dolor abdominal	Poco frecuentes	Frecuentes	
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico		Poco frecuentes	
	Boca seca, gastritis			Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Poco frecuentes	No conocida*	
	Colestasis	Raras		
	Fallo hepático	Muy raras		
	Colelitiasis, colecistitis		No conocida*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, erupción cutánea, prurito	Poco frecuentes		Poco frecuentes
	Alopecia	Poco frecuentes		
	Edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	Raras		
	Eritema multiforme	Raras	No conocida*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, espasmos musculares,	Frecuentes	Poco frecuentes	
	Inflamación articular	Frecuentes		
	Dolor en las extremidades, dolor de espalda	Frecuentes		Poco frecuentes
	Fatiga muscular	Poco frecuentes		
	Debilidad muscular	Poco frecuentes		Poco frecuentes
	Dolor de cuello	Poco frecuentes	Poco frecuentes	
	Mialgia	Frecuentes	No conocida*	Frecuentes
	Miositis, tendinitis (algunas veces complicada por ruptura)	Raras		
	Miopatía necrosante mediada por inmunidad	No conocida		
	Miopatía/rabdomiolisis/Ruptura muscular	Raras	No conocida*	
	Síndrome similar al lupus	Muy raras		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Ginecomastia	Muy raras		

Trastornos vasculares	Sofoco, hipertensión		Poco frecuentes	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Poco frecuentes		Poco frecuentes
	Astenia	Poco frecuentes	No conocida*	Poco frecuentes
	Dolor en el pecho	Poco frecuentes	Poco frecuentes	
	Cansancio	Poco frecuentes	Frecuentes	
	Malestar, pirexia	Poco frecuentes		
	Dolor		Poco frecuentes	
Exploraciones complementarias	Prueba de función hepática anormal, aumento de la creatinina cinasa en sangre	Frecuentes		
	Glóbulos blancos positivos en orina	Poco frecuentes		
	La ALT y/o el AST aumentaron,		Poco frecuentes	Frecuentes
	Aumento de la CPK en sangre, aumento de la gamma-glutamyltransferasa, prueba de función hepática anormal		Poco frecuentes	

* Experiencia posterior a la comercialización (con o sin estatinas)

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

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamiento a largo plazo (ver sección 4.4).
- Diabetes mellitus: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², aumento de los triglicéridos 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

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 o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un periodo de hasta 56 días fue por lo general bien tolerada. Se han comunicado algunos casos de sobredosis; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las reacciones adversas comunicadas no han sido graves. En

animales, no se observó toxicidad después de la administración de dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba en ratas y ratones y 3.000 mg/kg en perros.

Atorvastatina

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El alto nivel de 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

El objetivo 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 el borde del cepillo del intestino delgado y disminuye la entrega de colesterol intestinal al hígado.

Se ha demostrado que la 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 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 biosíntesis de colesterol en el hígado. Ésta inhibe la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluido el colesterol. En el hígado, los triglicéridos y el colesterol se incorporan a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y se liberan al plasma para su distribución a los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y se catabolizan fundamentalmente a través del receptor de alta afinidad para las LDL (receptor de LDL).

Atorvastatina disminuye las concentraciones séricas del colesterol plasmático y de las lipoproteínas inhibiendo la 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 por lo tanto el colesterol total elevado (total-C), LDL-C, apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y colesterol de lipoproteína de baja densidad (no HDL-C), y aumenta el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) a través de la inhibición dual de la absorción y 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 que con atorvastatina sola.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, 621 pacientes adultos con HeFH, enfermedad cardíaca coronaria o múltiples (≥ 2) factores de riesgo cardiovascular, y un nivel de LDL-C ≥ 130 mg/dL recibido después de una estabilización dietética de 6 a 10 semanas y atorvastatina (10 mg/día) durante un período de estudio abierto de 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 (≤ 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 de nivel de LDL-C de ≤ 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 terapia combinada que duplicando la dosis de atorvastatina (LDL-C -22,8% versus -8,6%; $P < 0,01$).

En otro estudio aleatorizado, doble ciego controlado por placebo, 450 pacientes hipercolesterolémicos con enfermedad cardíaca 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 ≥ 6 semanas recibieron ya sea atorvastatina + ezetimiba o atorvastatina + placebo. Significativamente más pacientes lograron una meta de LDL-C $\leq 2,6$ mmol/L con ezetimiba que con placebo (81,3 vs. 21,8%; $p < 0,001$). En comparación con el placebo, la co-administración de ezetimiba con atorvastatina en curso condujo a reducciones significativamente mayores ($P \leq 0,001$) en LDL-C, TC, TG, no-HDL-C y apolipoproteína B; HDL-C se incrementó significativamente ($P \leq 0,05$).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Ezetimiba

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

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

mg.

Atorvastatina

Atorvastatina se absorbe rápidamente después de su administración oral; la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) 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 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 subgrupos 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 ≥ 4 mmol/l fueron tratados con comprimidos masticables de 5 o 10 mg de atorvastatina o comprimidos recubiertos con película de 10 o 20 mg de atorvastatina una vez al día, respectivamente. El peso corporal fue la única covariable significativa en el modelo farmacocinético poblacional (PK) 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 pacientes 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 o 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 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 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 rhabdomiólisis (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 teratogénica en ratas o conejos, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba cruzó la barrera placentaria en ratas y conejas gestantes a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día.

Atorvastatina

Atorvastatina no mostró potencial mutagénico y clastogénico en una batería de 4 pruebas *in vitro* y en 1 ensayo *in vivo*. Atorvastatina no resultó carcinogénica en ratas, pero dosis altas administradas a ratones (que produjeron un AUC_{0-24h} 6-11 veces superior al alcanzado en seres humanos con la dosis más alta recomendada) mostraron adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras. Hay evidencias, obtenidas de estudios experimentales en animales, de que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar al desarrollo de los embriones o fetos. En ratas, conejos y perros, atorvastatina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, y tampoco fue teratogénico. Sin embargo, a dosis tóxicas para la madre se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. El desarrollo de las crías de las ratas se vio retrasado y se redujo la supervivencia postnatal durante la exposición de las madres a dosis altas de atorvastatina. En ratas, existen pruebas de que atraviesa la placenta. También en ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son similares a las de la leche. Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

Ezetimiba y estatina coadministradas

En estudios de administración conjunta con ezetimiba y estatinas (incluyendo atorvastatina), los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los típicamente asociados con las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solas. Esto se atribuye a las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el tratamiento de administración conjunta. No se produjeron tales interacciones en los estudios clínicos. Las miopatías ocurrieron en ratas sólo después de la exposición a dosis que eran 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*, la ezetimiba coadministrada con estatinas no mostró ningún potencial genotóxico. La co-administración de ezetimiba y estatinas no fue teratogénica en ratas. En conejos preñados se observó un pequeño número de deformidades esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, número reducido de vértebras caudales). La co-administración de ezetimiba con lovastatina resultó en efectos embrionarios letales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Carbonato de calcio
Celulosa microcristalina
Laurilsulfato de sodio (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 10 mg/10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg

Están disponibles en envases de 10, 30, 90 y 100 comprimidos en blísteres 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 Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ezetimiba/ Atorvastatina Cinfamed 10 mg/10 mg comprimidos (Nº Reg.:)
Ezetimiba/ Atorvastatina Cinfamed 10 mg/20 mg comprimidos (Nº Reg.:)
Ezetimiba/ Atorvastatina Cinfamed 10 mg/40 mg comprimidos (Nº Reg.:)
Ezetimiba/ Atorvastatina Cinfamed 10 mg/80 mg comprimidos (Nº Reg.:)

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

Octubre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024

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