

Atrolip Plus[®]

Atorvastatina 10 mg + Ezetimiba 10 mg

Atorvastatina 20 mg + Ezetimiba 10 mg

Atorvastatina 40 mg + Ezetimiba 10 mg

Comprimidos

Abril 2019.

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Atorvastatina 10 mg + Ezetimiba 10 mg, Comprimidos.

Atorvastatina 20 mg + Ezetimiba 10 mg, Comprimidos

Atorvastatina 40 mg + Ezetimiba 10 mg, Comprimidos

ATORVASTATINA

Nombre químico: Calcium ($\beta R, \delta R$)-2-(p-fluorophenyl)- β, δ -dihydroxy-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)pyrrole-1-heptanoic acid (1:2) trihydrate.

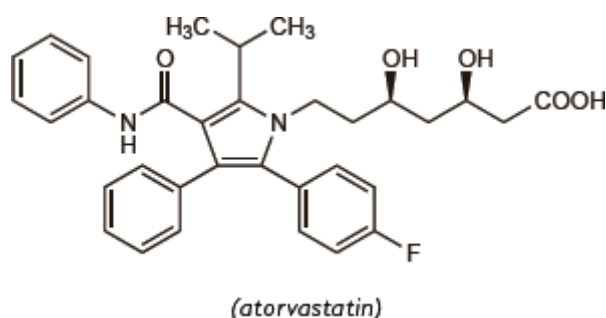
Peso molecular: 1209.4

Fórmula química: C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀·3H₂O

Código ATC: C10AA05

Número CAS: 134523-00-5 (atorvastatin); 134523-03-8 (atorvastatin calcium)

Estructura molecular:



EZETIMIBA

Nombre químico: (3R,4S)-1-(p-Fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(p-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(p-hydroxyphenyl)-2-azetidinone.

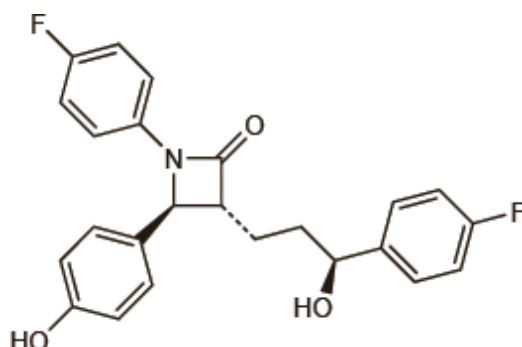
Peso molecular: 409.4

Fórmula química: C₂₄H₂₁F₂N₃O₃

Código ATC: C10AX09

Número CAS: 163222-33-1

Estructura molecular:



2. CATEGORÍA FARMACOLÓGICA

Agentes modificadores de los lípidos, Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros fármacos modificadores de los lípidos.

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de 10 mg/10mg contiene:

Atorvastatina Cálcica Trihidrato	10,820mg
Equivalente a 10mg de Atorvastatina base	
Ezetimiba	10,000 mg
Lactosa Monohidrato	102,680mg
Lauril Sulfato de Sodio	1,50000mg
Croscarmelosa Sódica	3,00000mg
Almidón Glicolato de Sodio	1,50000mg
Dióxido de Silicio Coloidal	2,00000mg
Celulosa Microcristalina	12,5000mg
Povidona K-30	4,50000mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,50000mg

Cada comprimido de 20 mg/10mg contiene:

Atorvastatina Cálcica Trihidrato	21,6400mg
Equivalente a 10mg de Atorvastatina base	
Ezetimiba	10,000 mg
Lactosa Monohidrato	215,360mg
Lauril Sulfato de Sodio	3,00000mg
Croscarmelosa Sódica	6,00000mg
Almidón Glicolato de Sodio	3,00000mg
Dióxido de Silicio Coloidal	4,00000mg
Celulosa Microcristalina	25,0000mg
Povidona K-30	9,00000mg
Estearil Fumarato de Sodio	3,00000mg

Cada comprimido de 40 mg/10mg contiene:

Atorvastatina Cálcica Trihidrato	43,2800mg
Equivalente a 10mg de Atorvastatina base	
Ezetimiba	10,000 mg
Lactosa Monohidrato	192,220mg
Lauril Sulfato de Sodio	3,00000mg
Croscarmelosa Sódica	6,00000mg
Almidón Glicolato de Sodio	3,00000mg
Dióxido de Silicio Coloidal	4,00000mg
Celulosa Microcristalina	25,0000mg
Povidona K-30	9,00000mg
Estearil Fumarato de Sodio	4,50000mg

4. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

5.1. Indicaciones

Prevención de acontecimientos cardiovasculares

ATORVASTATINA-EZETIMIBA está indicado para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA), estén o no previamente tratados con una estatina.

Hipercolesterolemia

ATORVASTATINA-EZETIMIBA está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o hiperlipidemia mixta cuando el uso de un producto en combinación se considera adecuado:

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

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH)

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

5.2. Dosis y método de administración

Posología

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

El paciente debe haber iniciado con anterioridad una dieta hipolipemiente adecuada, que debe mantener durante el tratamiento con ATORVASTATINA-EZETIMIBA.

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

La dosis de ATORVASTATINA-EZETIMIBA debe individualizarse en base a la eficacia conocida de las diversas dosis de ATORVASTATINA-EZETIMIBA y la respuesta al tratamiento hipocolesterolemizante

que esté recibiendo en ese momento el paciente. Los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

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

Coadministración con secuestrantes de ácidos biliares

La administración de ATORVASTATINA-EZETIMIBA debe producirse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa ajuste de dosis en pacientes ancianos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ATORVASTATINA-EZETIMIBA en niños. No se dispone de datos.

Pacientes con insuficiencia hepática

ATORVASTATINA-EZETIMIBA se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. ATORVASTATINA-EZETIMIBA está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Pacientes con insuficiencia renal

No se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Vía de administración: Oral.

5.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

El tratamiento con ATORVASTATINA-EZETIMIBA está contraindicado durante el embarazo y la lactancia, así como en mujeres potencialmente fértiles que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados.

ATORVASTATINA-EZETIMIBA 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).

5.4. Advertencias especiales y precauciones para el 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-EZETIMIBA contiene atorvastatina. Atorvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar excepcionalmente al músculo esquelético y provocar mialgia, miositis y miopatía, que pueden progresar a rabdomiólisis, una enfermedad potencialmente mortal que se caracteriza por unos niveles significativamente elevados de creatina cinasa (CK) (>10 veces el límite superior de la normalidad [LSN]), mioglobulinemia y mioglobulinuria, que puede desembocar en insuficiencia renal.

Antes del tratamiento

ATORVASTATINA-EZETIMIBA se debe recetar con precaución en pacientes con factores de predisposición a la rabdomiólisis. Antes del inicio del tratamiento, se deberá medir el nivel de 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 y poblaciones especiales, incluidas subpoblaciones genéticas.

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 x 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), éstos se deberán volver a medir a los 5-7 días para confirmar los resultados.

Mientras dure el tratamiento

- Se debe indicar a los pacientes que comuniquen inmediatamente los dolores, calambres o debilidad muscular que experimenten, sobre todo si vienen acompañados de malestar general o fiebre.
- Si tales síntomas aparecen mientras el paciente esté recibiendo tratamiento con ATORVASTATINA-EZETIMIBA, 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 ATORVASTATINA-EZETIMIBA o la introducción de otro medicamento que contenga una estatina, a la dosis más baja y con estrecha monitorización.
- Se debe suspender el tratamiento con ATORVASTATINA-EZETIMIBA si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (>10 veces LSN), o en caso de que se diagnostique o sospeche una rabdomiólisis.
- Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

A consecuencia del componente atorvastatina de ATORVASTATINA-EZETIMIBA, el riesgo de rabdomiólisis se incrementa cuando ATORVASTATINA-EZETIMIBA 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, etc.). El riesgo de miopatía también se puede ver incrementado con el uso simultáneo de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibríco, boceprevir, eritromicina, niacina, telaprevir, o la combinación de tipranavir/ritonavir. 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 ATORVASTATINA-EZETIMIBA, se deberá valorar cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento simultáneo. Cuando los pacientes reciben medicamentos que aumentan la concentración plasmática de atorvastatina, se recomienda el uso de una dosis máxima de ATORVASTATINA-EZETIMIBA menor. Asimismo, en el caso de los inhibidores potentes de CYP3A4, se deberá valorar una dosis inicial menor de ATORVASTATINA-EZETIMIBA y se recomienda un seguimiento clínico adecuado de estos pacientes.

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. Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

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

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

No se recomienda el uso concomitante de ATORVASTATINA-EZETIMIBA y ácido fusídico, por lo tanto, se puede considerar la suspensión temporal del tratamiento con ATORVASTATINA-EZETIMIBA durante una terapia con ácido fusídico.

Enzimas hepáticas

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

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 ATORVASTATINA-EZETIMIBA o su retirada.

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

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de un aumento de exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda la administración de ATORVASTATINA-EZETIMIBA.

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba administrada con fibratos; por tanto, no se recomienda la administración conjunta de ATORVASTATINA-EZETIMIBA y fibratos.

Ciclosporina

Se deberá tener precaución al iniciar el tratamiento con ATORVASTATINA-EZETIMIBA en el caso de tratamiento con ciclosporina. Se deberán monitorizar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes que reciben ATORVASTATINA-EZETIMIBA y ciclosporina.

Anticoagulantes

Si ATORVASTATINA-EZETIMIBA se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe ser vigilado apropiadamente.

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.

Enfermedad pulmonar intersticial

Con algunas estatinas, se han comunicado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento de larga duración. 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.

Precauciones Generales

Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta baja en sodio. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

5.5. Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Atorvastatina, un componente de ATORVASTATINA-EZETIMIBA, se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de proteínas transportadoras, p. ej., el transportador de captación en hepatocitos OATP1B1. 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-EZETIMIBA y otros medicamentos que poseen la capacidad de inducir miopatía, como los derivados del ácido fíbrico y ezetimiba.

Interacciones farmacocinéticas

ATORVASTATINA-EZETIMIBA

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

Efectos de otros medicamentos sobre ATORVASTATINA-EZETIMIBA

Ezetimiba

Antiácidos: la administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta disminución en la tasa de absorción no se considera clínicamente significativa.

Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva (AUC) media de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) que se consigue al añadir ATORVASTATINA-EZETIMIBA al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción.

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

Monografía de producto
Departamento Médico y Regulatorio
Atorvastatina 10 mg + Ezetimiba 10 mg
Atorvastatina 20 mg + Ezetimiba 10 mg
Atorvastatina 40 mg + Ezetimiba 10 mg
Comprimidos

tener precaución al iniciar el tratamiento con ATORVASTATINA-EZETIMIBA en el caso de tratamiento con ciclosporina. Se deberán monitorizar las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciban ATORVASTATINA-EZETIMIBA y ciclosporina.

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 ATORVASTATINA-EZETIMIBA y fibratos.

Atorvastatina

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 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; por tanto, la dosis de ATOZET no debe exceder de 10/20 mg al día en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir.

Inhibidores de CYP3A4: se ha visto que los inhibidores potentes de CYP3A4 provocan un aumento notable de las concentraciones de atorvastatina. 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 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-EZETIMIBA, se deberán considerar una dosis inicial y una dosis máxima de ATORVASTATINA-EZETIMIBA menores y se recomienda una adecuada monitorización clínica de los pacientes.

Los inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. 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 ATORVASTATINA-EZETIMIBA puede causar un aumento de la exposición a atorvastatina. Por tanto, se deberá considerar una dosis máxima menor de ATORVASTATINA-EZETIMIBA 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.

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-

Monografía de producto*Departamento Médico y Regulatorio***Atorvastatina 10 mg + Ezetimiba 10 mg****Atorvastatina 20 mg + Ezetimiba 10 mg****Atorvastatina 40 mg + Ezetimiba 10 mg**

Comprimidos

EZETIMIBA 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 de proteínas transportadoras: los inhibidores de proteínas transportadoras (p. ej. ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. 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 ATORVASTATINA-EZETIMIBA y la monitorización clínica de la eficacia.

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 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.

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 ATORVASTATINA-EZETIMIBA, se deberá considerar comenzar el tratamiento con la menor dosis posible de ATORVASTATINA-EZETIMIBA, 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

Monografía de producto*Departamento Médico y Regulatorio***Atorvastatina 10 mg + Ezetimiba 10 mg****Atorvastatina 20 mg + Ezetimiba 10 mg****Atorvastatina 40 mg + Ezetimiba 10 mg**

Comprimidos

actual con ATORVASTATINA-EZETIMIBA, la dosis de ATORVASTATINA-EZETIMIBA no deberá sobrepasar una dosis diaria de 10/20 mg durante su administración conjunta con boceprevir.

Efectos de ATORVASTATINA-EZETIMIBA 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.

Anticoagulantes: en un estudio con veinte adultos varones sanos, la administración simultánea de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, ha habido informes después de la comercialización de aumentos del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si ATORVASTATINA-EZETIMIBA se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser monitorizado adecuadamente.

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-EZETIMIBA 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-EZETIMIBA 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.

5.6. Embarazo y lactancia

Mujeres potencialmente fértiles

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

5.6.1. Embarazo

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

ATORVASTATINA-EZETIMIBA está contraindicado durante el embarazo. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ATORVASTATINA-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).

Atorvastatina

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

Ezetimiba

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

5.6.2. Lactancia

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

5.6.3. Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con ATORVASTATINA-EZETIMIBA.

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.

5.7. Efectos sobre la habilidad para conducir y operar maquinaria

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

5.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

ATORVASTATINA-EZETIMIBA (o la coadministración de ezetimiba y atorvastatina equivalente a ATORVASTATINA-EZETIMIBA) se ha evaluado con respecto a la seguridad en más de 2.400 pacientes en 7 ensayos clínicos.

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 ($< 1/10.000$).

ATORVASTATINA-EZETIMIBA		
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gripe	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Depresión; insomnio; trastornos del sueño	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareos; disgeusia; cefalea; parestesia	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Bradicardia sinusal	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Sofocos	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
	Molestias abdominales; distensión abdominal; dolor abdominal; dolor en la parte inferior del abdomen; dolor en la parte superior del abdomen;	Poco frecuentes

	estreñimiento; dispepsia; flatulencia; deposiciones frecuentes; gastritis; náuseas; molestias estomacales	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné; urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Frecuentes
	Artralgia; dolor de espalda; fatiga muscular; espasmos musculares; debilidad muscular; dolor en las extremidades	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia; fatiga; malestar general; edema	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias:	Aumento de ALT y/o AST; aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la creatina cinasa (CK) sanguínea, aumento de la gamma glutamil transferasa; aumento de las enzimas hepáticas; prueba de función hepática anormal; aumento de peso	Poco frecuentes

Valores de laboratorio

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

Experiencia postcomercialización y en ensayos clínicos

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido notificadas en el uso después de la comercialización con ATORVASTATINA-EZETIMIBA o durante los ensayos clínicos o durante su uso después de la comercialización con ezetimiba o atorvastatina:

Infecciones e infestaciones: nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad, que incluye anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria

Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito; anorexia; hiperglucemia; hipoglucemia

Trastornos psiquiátricos: pesadillas

Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia; amnesia; neuropatía periférica

Trastornos oculares: visión borrosa; alteración de la visión

Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos; pérdida de audición

Trastornos vasculares: hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos; dolor faringolaríngeo; epistaxis

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis; reflujo gastroesofágico; eructos; vómitos; boca seca

Trastornos hepato biliares: hepatitis; colelitiasis; colecistitis; colestasis; insuficiencia hepática mortal y no mortal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia; erupción cutánea; prurito; eritema multiforme; edema angioneurótico; dermatitis bullosa que incluye eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía/rabdomiólisis; dolor de cuello; inflamación articular; miositis; miopatía necrosante inmunomediada (frecuencia no conocida)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor en el pecho; dolor; edema periférico; pirexia

Exploraciones complementarias: análisis de orina positivo para leucocitos

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: tendinopatía, en ocasiones complicada por una ruptura

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

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

5.9. Sobredosis

ATORVASTATINA-EZETIMIBA

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

Ezetimiba

En ensayos clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimiba a 15 sujetos sanos durante un periodo de hasta 14 días ó 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un periodo de hasta 56 días fue por lo general bien tolerada. Se han comunicado algunos casos de sobredosis; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las reacciones adversas comunicadas no han sido graves. En animales, no se observó toxicidad después de la administración de dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba en ratas y ratones y 3.000 mg/kg en perros.

Atorvastatina

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

6. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

6.1. Propiedades farmacodinámicas

ATORVASTATINA-EZETIMIBA (ezetimiba/atorvastatina) es un hipolipemiante que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y esteroides vegetales relacionados e inhibe la síntesis endógena del colesterol.

Mecanismo de acción

ATORVASTATINA-EZETIMIBA

El colesterol plasmático se deriva de la absorción intestinal y de la síntesis endógena. ATORVASTATINA-EZETIMIBA contiene ezetimiba y atorvastatina, dos compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. ATORVASTATINA-EZETIMIBA reduce las cifras elevadas de colesterol total (C-total), C-LDL, apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-no HDL) y aumenta el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) a través de la doble inhibición de la absorción y la síntesis del colesterol.

Ezetimiba

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

Ezetimiba se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, dando lugar a una disminución del transporte de colesterol intestinal al hígado; las estatinas reducen la síntesis del colesterol en el hígado y al unirse estos mecanismos diferentes se produce una reducción complementaria del colesterol. En un ensayo clínico de 2 semanas de duración en 18 pacientes con hipercolesterolemia, ezetimiba inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54%, en comparación con placebo.

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba para inhibir la absorción del colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción del colesterol marcado con C¹⁴ sin que se produjeran efectos sobre la absorción de los triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

Atorvastatina

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

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

Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. Atorvastatina produce un incremento profundo y sostenido de la actividad del receptor de LDL que se añade a un cambio beneficioso en la calidad de las partículas de LDL circulantes. Atorvastatina es eficaz a la hora de reducir el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, una población que habitualmente no ha respondido a los medicamentos hipolipemiantes.

En un estudio de dosis respuesta, se ha observado que atorvastatina reduce las concentraciones de C-total (30% - 46%), C-LDL (41% - 61%), apolipoproteína B (34% - 50%) y triglicéridos (14% - 33%), al tiempo que produce aumentos variables de C-HDL y apolipoproteína A1. Estos resultados son aplicables a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, formas no familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mixta, incluidos los pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina.

Eficacia clínica y seguridad

En estudios clínicos controlados, ATORVASTATINA-EZETIMIBA redujo significativamente las cifras de C-total, C-LDL, Apo B y TG, e incrementó el C-HDL en pacientes con hipercolesterolemia.

6.2. Propiedades farmacocinéticas

ATORVASTATINA-EZETIMIBA

Se ha demostrado que ATORVASTATINA-EZETIMIBA es bioequivalente a la coadministración de las dosis correspondientes de los comprimidos de ezetimiba y atorvastatina.

Absorción

ATORVASTATINA-EZETIMIBA

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

Ezetimiba

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

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

Atorvastatina

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

Distribución

Ezetimiba

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

Atorvastatina

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

Biotransformación

Ezetimiba

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

Atorvastatina

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

Eliminación

Ezetimiba

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

Atorvastatina

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

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 ó 10 mg de atorvastatina o comprimidos recubiertos con película de 10 ó 20 mg de atorvastatina una vez al día, respectivamente. El peso corporal fue la única covariable significativa en el modelo farmacocinético poblacional de atorvastatina. El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en los pacientes pediátricos fue similar al de los adultos cuando se extrapoló alométricamente por peso corporal. Se observaron disminuciones sistemáticas de C-LDL y CT dentro del intervalo de las exposiciones a atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina.

Pacientes de edad avanzada

Ezetimiba

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

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 ≤ 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_{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. 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.

7. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

7.1. Incompatibilidades

No aplicable.

7.2. Vida útil de almacenamiento

24 meses

7.3. Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C.

7.4. Naturaleza y material del contenedor

Blister de Aluminio Base + Aluminio Impreso.

7.5. Instrucciones para el uso y manipulación

Producto de uso delicado, adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

8. PRESENTACIONES

Cajas con 14 y 28 comprimidos

Muestra medica: caja por 2 comprimidos

9. REFERENCIAS

- Sweetman S. Martindale The Complete Drug Reference. 36a ed. Gran Bretaña: Pharmaceutical Press; 2009. Pp 1218, 1284.
 - Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica atorvastatina con ezetimibe. https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/79225/FichaTecnica_79225.html
Consultado el 25 de agosto del 2016.
-