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

**Interacciones**

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

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

Interacciones farmacodinámicas:

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

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:

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

*Colestiramina:* La administración concomitante de colestiramina disminuye el área bajo la curva (AUC) media de ezetimiba total 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.

*Ciclosporina:* En pacientes trasplantados renales que tenían un aclaramiento de creatinina de > 50 ml/min en tratamiento con dosis estables de ciclosporina, la administración de ezetimiba produce un aumento de 3,4 veces en el AUC medio de ezetimiba total. 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. 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 ambos fármacos de manera concomitante. En individuos sanos tratados con ezetimiba, la administración de una dosis única de ciclosporina provocó un aumento medio del 15% en el AUC de ciclosporina. 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.

*Fibratos:* La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumenta 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.

*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, estreptogramina, 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 ezetimiba-atorvastatina, se deberán considerar una dosis inicial y una dosis máxima de ezetimiba-atorvastatina menores y se recomienda una adecuada monitorización clínica de los pacientes.

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 evaluen 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):* 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; 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.

*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 ezetimiba-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 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 ezetimiba-atorvastatina y la monitorización clínica de la eficacia.

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

*Ezetimiba:* El uso de ezetimiba solo 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.

*Daptomicina:* El riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y daptomicina. Se debe considerar la posibilidad de suspender temporalmente ezetimiba-atorvastatina en pacientes que tomen daptomicina, a menos que los beneficios de la administración conjunta compensen el riesgo.

*Boceprevir:* La exposición a atorvastatina se incrementa cuando se administra junto con boceprevir. Cuando sea necesaria su coadministración con ezetimiba-atorvastatina, se deberá considerar comenzar el tratamiento con la menor dosis, aumentándola hasta obtener el efecto clínico deseado, al tiempo que se vigila la seguridad del paciente, y sin que se supere la 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 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, 2C19 y 3A4 o por la N-acetiltransferasa.

*Anticoagulantes:* La administración simultánea de ezetimiba no tiene un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, ha habido informes de aumentos de la Razón Internacional Normalizada (RIN) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si ezetimiba-atorvastatina se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el RIN debe ser monitorizado adecuadamente.

*Digoxina:* La coadministración de digoxina y atorvastatina, la produce un aumento leve en la concentración de digoxina en el estado de equilibrio. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.

*Anticonceptivos orales:* La administración conjunta de atorvastatina y un anticonceptivo oral produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de noretisterona y etinilestradiol.

*Warfarina:* La administración conjunta de atorvastatina y warfarina produce un leve descenso de unos 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los 4 primeros días de administración, volviéndose a alcanzar valores normales a los 15 días de iniciado el tratamiento con atorvastatina. A pesar de que únicamente se han notificado casos muy excepcionales de interacciones con anticoagulantes clínicamente significativas, se deberá determinar el tiempo de protrombina antes del inicio del tratamiento con ezetimiba-atorvastatina en aquellos pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos, y con la suficiente frecuencia durante la fase inicial del tratamiento, con el fin de garantizar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya documentado un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina se pueden monitorizar en los intervalos recomendados habitualmente en los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se modifica la dosis de ezetimiba-atorvastatina o si se interrumpe el tratamiento, se deberá repetir el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado a hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

*Jugo de pomelo:* Debido a que el jugo de pomelo puede producir aumentos en el AUC de atorvastatina, no se recomienda la toma simultánea de grandes cantidades de jugo de pomelo (más de 240 ml) y ezetimiba-atorvastatina.

**Mujeres potencialmente fértiles**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.

**Embarazo**

La aterosclerosis es un proceso crónico y generalmente la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo podría tener un leve impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria. El uso de ezetimiba-atorvastatina está contraindicado durante el embarazo. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba-atorvastatina durante el embarazo. No se debe utilizar ezetimiba-atorvastatina en mujeres que estén embarazadas, estén intentando quedarse embarazadas o crean que pueden estar embarazadas. El tratamiento con ezetimiba-atorvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada.

La administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina en ratas gestantes indica que hubo 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). No se ha establecido la seguridad de atorvastatina en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo estudios 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. El tratamiento materno con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, precursor en la biosíntesis del colesterol.

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

**Lactancia**

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

**Fertilidad**

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con ezetimiba-atorvastatina.

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

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

**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.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con ezetimiba-atorvastatina, ezetimiba, atorvastatina o notificadas en el uso posterior a la comercialización de ezetimiba-atorvastatina, ezetimiba o atorvastatina se incluyen en la Tabla 1. Estas reacciones se muestran mediante sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | Poco frecuentes | Gripe |
| | No conocida | Nasofaringitis |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | No conocida | Trombocitopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | No conocida | Hipersensibilidad, que incluye anafilaxia, angioedema, erupción y urticaria |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | No conocida | Apetito disminuido; anorexia; hiperglucemia; hipoglucemia |
| Trastornos psiquiátricos | Poco frecuentes | Depresión; insomnio; trastornos del sueño |
| | No conocida | Pesadillas |
| Trastornos del sistema nervioso | Poco frecuentes | Mareos; disgeusia; cefalea; parestesia |
| | No conocida | Hipoestesia; amnesia; neuropatía periférica; miastenia grave |
| Trastornos oculares | No conocida | Visión borrosa; deterioro visual; miastenia ocular |
| Trastornos del oído y del laberinto | No conocida | Acufenos; pérdida de audición |
| Trastornos cardiacos | Poco frecuente | Bradicardia sinusal |
| | Poco frecuentes | Sofocos |
| Trastornos vasculares | No conocida | Hipertensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Poco frecuente | Disnea |
| | No conocida | Tos; dolor faringolaríngeo; epistaxis |
| Trastornos gastrointestinales | Frecuente | Diarrea |
| | Poco frecuente | Molestias abdominales; distensión abdominal; dolor abdominal; dolor en la parte inferior del abdomen; dolor en la parte superior del abdomen; estreñimiento; dispepsia; flatulencia; deposiciones blandas; gastritis; náuseas; molestias estomacales |
| | No conocida | Pancreatitis; enfermedad por reflujo gastroesofágico; vómitos; vómitos; boca seca |
| Trastornos hepatobiliares | No conocida | Hepatitis; colelitiasis; colecistitis; colestasis; insuficiencia hepática mortal y no mortal |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Poco frecuentes | Acné; urticaria |
| | No conocida | Alopecia; erupción cutánea; prurito; eritema multiforme; edema angioneurótico; dermatitis ampollar que incluye eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes | Mialgia |
| | Poco frecuentes | Artralgia; dolor de espalda; fatiga muscular; espasmos musculares; debilidad muscular; dolor en una extremidad |
| | No conocida | Miopatía/rabdomiolisis; rotura muscular; tendinopatía, en ocasiones complicada por una rotura; dolor de cuello; hinchazón articular; miositis; síndrome tipo lupus; miopatía necrotizante inmunomediada |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | No conocida | Ginecomastia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Poco frecuentes | Astenia; fatiga; malestar general; edema |
| | No conocida | Dolor torácico; dolor; edema periférico; pirexia |
| Exploraciones complementarias | Poco frecuentes | aumento de la ALT y/o AST; aumento de la fosfatasa alcalina; aumento de la CK; aumento de la gamma-glutamiltransferasa; aumento de las enzimas hepáticas, prueba de función hepática anormal, aumento de peso |
| | No conocida | Leucocitos en orina positivos |

**Valores de laboratorio**

En estudios 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 ezetimiba-atorvastatina. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y volvieron a los valores basales espontáneamente o después de discontinuar el tratamiento.

**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).

**SOBREDOSIS**

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

En estudios clínicos, la administración de ezetimiba sola a 15 sujetos sanos a dosis de 50 mg/día durante 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue generalmente 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. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa el aclaramiento de atorvastatina.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL C.I.A.T. (CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO), HOSPITAL DE CLINICAS, TEL.: 1722.**

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente a no más de 30° C.

**PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos.

**TODO MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:**

Agosto de 2022

**ATORI10+EZE10_PROSP_DB_V03_ANSM_JUL 2023_AUY01**

**Fecha de última revisión local: Dic/2023**


Producto de FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.
Elaborado por FAPASA en Fernando de la Mora, Paraguay.
Importa y Representa en:
Uruguay: Adium Uruguay S.A.
Av. Gral. Rivera 6433 Of. 101, Montevideo, Uruguay.


339107A000

# COLIBE®

## atorvastatina **10 mg**/ezetimiba **10 mg**

Comprimidos - Vía ORAL
Industria Paraguaya
Venta bajo receta profesional

**FÓRMULA:**

***Cada comprimido de Atorvastatina 10 mg + Ezetimiba 10 mg contiene:***

| | |
|---|---|
| Atorvastatina | 10,0000 mg |
| Equivalente a Atorvastatina cálcica trihidrato | 10,8247 mg |
| Ezetimiba | 10,0000 mg |
| Povidona | |
| Lauril sulfato de sodio | |
| Croscarmelosa sódica | |
| Lactosa monohidrato | |
| Celulosa microcristalina | |
| Dióxido de silicio coloidal | |
| Almidón glicolato de sodio | |
| Estearil fumarato sódico | |

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa en combinación con otro fármaco modificador de los lípidos.

Código ATC: C10BA05

**INDICACIONES**

Prevención de acontecimientos cardiovasculares:

COLIMBE 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:

COLIMBE 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 en:

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

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH):

COLIMBE 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]).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Mecanismo de acción**

El colesterol plasmático se deriva de la absorción intestinal y de la síntesis endógena. COLIMBE contiene ezetimiba y atorvastatina, dos compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. La combinación ezetimiba-atorvastatina reduce las cifras elevadas de colesterol total (C-total), C-LDL, apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-no HDL) y aumenta el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) a través de doble inhibición de la absorción y la síntesis del colesterol. Ezetimiba inhibe la absorción intestinal del colesterol. Ezetimiba se localiza en el borde en cepillo y su 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). El blanco molecular de ezetimiba es el transportador de esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.

Ezetimiba se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y estos diferentes mecanismos juntos proporcionan una reducción complementaria del colesterol.
Ezetimiba inhibe la absorción de [$^{14}$C]-colesterol sin efecto sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o las vitaminas liposolubles A y D.
Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroles, incluyendo el colesterol. En el hígado, los triglicéridos y el colesterol se incorporan a la VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y se liberan a la sangre para su distribución en los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se originan a partir de las VLDL y se catabolizan principalmente a través del receptor con elevada afinidad para las LDL.
Atorvastatina reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y los niveles de lipoproteínas inhibiendo la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol en el hígado. Atorvastatina también aumenta el número de receptores hepáticos para LDL en la superficie de las células hepáticas, dando lugar a un incremento de la absorción y catabolismo de las LDL.
Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL. Atorvastatina produce un profundo y sostenido aumento en la actividad de receptores para LDL, junto con una modificación beneficiosa en la calidad de las partículas LDL circulantes. Atorvastatina reduce significativamente el colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que no ha respondido habitualmente al tratamiento médico hipolipemiante.
**Farmacocinética**
El compromido combinado de ezetimiba-atorvastatina es bioequivalente a la coadministración de las dosis correspondientes de los comprimidos de ezetimiba y atorvastatina.
Absorción:
Los efectos de una comida rica en grasas sobre la farmacocinética de ezetimiba y atorvastatina cuando se administran combinados son comparables a los descritos para los comprimidos individuales.
Tras su administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{max}$) medias se produjeron entre 1 y 2 horas en el caso de ezetimiba-glucurónido y entre 4 y 12 horas en el caso de ezetimiba. No pudo determinarse la biodisponibilidad absoluta de ezetimiba, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos adecuados para inyección. La administración concomitante de alimentos (comidas con/sin alto contenido en grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimiba en su administración en forma de comprimidos de 10 mg.
Atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral. La concentración plasmática máxima ($C_{max}$) se alcanza a las 1-2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de atorvastatina. Tras su administración oral, los comprimidos de atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95-99% en comparación con la biodisponibilidad de las soluciones orales de atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta es, aproximadamente, del 12%, y la disponibilidad sistémica del inhibidor activo de la HMG-CoA reductasa es de un 30%, aproximadamente. La disponibilidad sistémica baja se debe a la presencia en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo de primer paso hepático.
Distribución:
Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido se unen en un 99,7% y del 88 al 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.
El volumen medio de distribución de atorvastatina es de 381 litros, aproximadamente. Atorvastatina se une a proteínas plasmáticas en ≥ 98%.
Biotransformación:
Ezetimiba se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónidos (una reacción de fase II), con excreción biliar posterior. 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 que se detectan en plasma, representando 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 recirculación enterohepática. La semivida de ezetimiba y del complejo ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.
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 vías 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:
Tras la administración oral de ezetimiba marcado con $C^{14}$, ezetimiba total supuso aproximadamente el 93 % de la radiactividad total en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radiactividad administrada se recuperaron en heces y orina, respectivamente, a lo largo de los 10 días del periodo de recogida de muestras. A las 48 horas ya no había niveles de radiactividad detectables en plasma.
Atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, el medicamento no parece sufrir una significativa recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática de atorvastatina en humanos es de, aproximadamente, 14 horas. La vida media de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de, aproximadamente 20-30 horas, debido al efecto de los metabolitos activos. Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y del transportador 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos de OATP1B1. Atorvastatina también se identifica como un sustrato de los transportadores de eflujo como la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que pueden limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.
**Farmacocinética en poblaciones especiales**
Pacientes pediátricos:
La farmacocinética de ezetimiba es similar entre niños ≥ 6 años y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica menor de 6 años. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye pacientes con HFoH, HeFH o sitosterolemia.
El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en los pacientes pediátricos fue similar al de los adultos cuando se extrapoló alométricamente por peso corporal.
Pacientes de edad avanzada:
Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son unas dos veces más altas en las personas de edad avanzada (≥ 65 años) que en las jóvenes (18 a 45 años). Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los sujetos de edad avanzada y en los jóvenes tratados con ezetimiba.
La concentración de atorvastatina y de sus metabolitos activos en plasma es mayor en ancianos sanos que en los adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos son comparables en ambos grupos.
Insuficiencia hepática:
Tras una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el valor medio del AUC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child Pugh de 5 ó 6) en comparación con los sujetos sanos. En un estudio en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child Pugh de 7 a 9) con administración repetida durante 14 días (10 mg al día), el valor medio del AUC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child Pugh > 9), no se recomienda ezetimiba en estos pacientes.
La concentración plasmática de atorvastatina y de sus metabolitos activos aumentan significativamente (aproximadamente, 16 veces la $C_{max}$ y 11 veces el AUC) en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica (Child-Pugh B).
Insuficiencia renal:
Tras la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con enfermedad renal grave (CrCl medio < 30 ml/min/1,73 m$^2$), el valor medio del AUC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos. Un paciente (al que se había realizado un trasplante renal y que recibía múltiples medicamentos, incluida ciclosporina) mostró una exposición a ezetimiba total 12 veces mayor.
Las enfermedades renales no afectan ni a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y de sus metabolitos activos ni a sus efectos sobre los lípidos.
Género:
Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente más altas (aproximadamente 20%) en las mujeres que en los hombres. Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los hombres y las mujeres tratados con ezetimiba.
Las concentraciones de atorvastatina y de sus metabolitos activos es diferente en mujeres (la $C_{max}$ es aproximadamente un 20% mayor y el AUC un 10 % inferior) en hombres. Estas diferencias no son clínicamente relevantes, y tampoco hay significativa diferencia en los efectos sobre los lípidos entre los hombres y las mujeres.
Polimorfismo de SLCO1B1:
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.
**Datos preclínicos sobre seguridad**
En estudios con la combinación ezetimiba-atorvastatina de tres meses de duración en ratas y perros los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los asociados habitualmente a las estatinas. Los hallazgos histopatológicos del tipo de los observados con estatinas estaban limitados al hígado. Los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solas, lo que se atribuye a interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas tras la coadministración.
La administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina en ratas gestantes indicó que había un aumento relacionado con la combinación en estudio en el cambio del esqueleto "reducción de la osificación de las esternebras" en el grupo tratado con una dosis alta (1.000/108,6 mg/kg) de ezetimiba/atorvastatina. Este hecho puede estar relacionado con la disminución observada en los pesos corporales de los fetos. En conejas gestantes se observó una baja incidencia de deformidades esqueléticas (esternebras fusionadas, vértebras caudales fusionadas y variación asimétrica de las esternebras).
En una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro*, ezetimiba, administrada sola o junto con atorvastatina, no mostró potencial genotóxico.
Los estudios en animales sobre la toxicidad crónica de ezetimiba no identificaron órganos diana para los efectos tóxicos. En perros tratados durante cuatro semanas con ezetimiba (> 0,03 mg/kg/día), la concentración de colesterol en la bilis se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año en perros que recibieron dosis de hasta 300 mg/kg/día no se observó aumento de la incidencia de colelitiasis ni otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la importancia de estos datos en seres humanos. No puede descartarse un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de ezetimiba.
Las pruebas de carcinogenicidad a largo plazo sobre ezetimiba fueron negativas.
Ezetimiba no presentó efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra, ni tampoco fue teratógena en ratas o conejos, ni afectó al desarrollo prenatal o postnatal. Ezetimiba cruzó la barrera placentaria en ratas y conejas gestantes a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día.
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 $AUC_{24h}$ 6-11 veces superior al alcanzado en seres humanos con la dosis más alta recomendada) mostraron adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras.
Hay evidencias, obtenidas de estudios experimentales en animales, de que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar al desarrollo de los embriones o fetos. En ratas, conejos y perros, atorvastatina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, y tampoco fue teratógeno. Sin embargo, a dosis tóxicas para la madre 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 después de 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.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
**Posología**
Hipercolesterolemia y/o cardiopatía coronaria (con antecedentes de SCA):
El paciente debe haber iniciado con anterioridad una dieta hipolipemiante adecuada, que debe mantener durante el tratamiento con ezetimiba-atorvastatina.
El intervalo de dosis de ezetimiba-atorvastatina 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 este recibiendo en ese momento.
La dosis de ezetimiba-atorvastatina debe individualizarse en base a la eficacia conocida de las diversas dosis de ezetimiba-atorvastatina y la respuesta al tratamiento hipocolesterolemiante que este recibiendo en ese momento el paciente. Los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas.
Hipercolesterolemia familiar homocigótica:
La dosis de ezetimiba-atorvastatina para los pacientes con HF homocigota es de 10/10 mg a 10/80 mg al día.

Ezetimiba-atorvastatina puede utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o si estos tratamientos no están disponibles.
**Posología en poblaciones especiales**
Coadministración con otros medicamentos:
La administración de ezetimiba-atorvastatina debe producirse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.
En los pacientes que toman, concomitantemente con ezetimiba-atorvastatina, antivirales para la hepatitis C que contienen elbasvir o grazoprevir, la dosis de ezetimiba-atorvastatina no debe exceder de 10/20 mg/día.
Pacientes de edad avanzada:
No se precisa ajuste de dosis en pacientes ancianos.
Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba-atorvastatina en niños. No se dispone de datos.
Pacientes con insuficiencia hepática:
Ezetimiba-atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Ezetimiba-atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.
Pacientes con insuficiencia renal:
No se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.
**Forma de administración**
Ezetimiba-atorvastatina se administra por vía oral. Ezetimiba-atorvastatina se puede administrar como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

**CONTRAINDICACIONES**
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes del producto.
- El tratamiento con ezetimiba-atorvastatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia, así como en mujeres potencialmente fértiles que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados.
- Pacientes con enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de los niveles de transaminasas plasmáticas que superen el triple del valor máximo de normalidad.
- Pacientes tratados con los antivirales para la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir.

**ADVERTENCIAS**
**Miopatía/rabdomiólisis**
En la experiencia posterior a la comercialización con ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis tomaban 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.
Al igual que sucede con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, atorvastatina puede afectar raramente al músculo esquelético, y provocar mialgia, miositis y miopatía, que pueden progresar a rabdomiólisis, una enfermedad potencialmente grave que se caracteriza por importantes valores elevados de creatina cinasa (CK) (>10 veces el valor máximo de normalidad, [LSN]), mioglobinemia y mioglobinuria, que pueden producir insuficiencia renal.
Antes del inicio del tratamiento:
Ezetimiba-atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a rabdomiólisis. Deben determinarse los niveles de CK antes de iniciar el tratamiento en las siguientes situaciones:
- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o consumo excesivo de alcohol.
- En ancianos (> 70 años), la necesidad de estas determinaciones debe valorarse dependiendo de la presencia de otros factores que predisponen al desarrollo de 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.

Determinación de CK:
La CK no debe determinarse después de realizar ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si el valor de CK es significativamente elevado (> 5 veces LSN), la determinación debe repetirse 5 - 7 días después, para confirmar estos resultados.
Mientras dure el tratamiento:
- Se debe indicar a los pacientes que comuniquen inmediatamente los dolores, calambres o debilidad muscular que experimentem, 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), 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 CK sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

A consecuencia del componente atorvastatina, el riesgo de rabdomiólisis se incrementa cuando es administrado de forma simultánea con determinados medicamentos que pueden aumentar su concentración plasmática, tales como los inhibidores potentes de CYP3A4 o proteínas transportadoras (p. ej. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH, entre ellos ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía también se puede ver incrementado con el uso simultáneo de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fíbrico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicina o niacina. Si es posible, se deberán considerar tratamientos alternativos (que no interaccionan) en lugar de estos medicamentos. 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 menor dosis máxima de ezetimiba-atorvastatina. Asimismo, en el caso de los inhibidores potentes de CYP3A4, se deberá valorar una dosis menor de ezetimiba-atorvastatina 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 ezetimiba-atorvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.
**Daptomicina**
Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p.ej., atorvastatina y ezetimiba/atorvastatina) administrados junto con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que ambos pueden causar miopatía y/o rabdomiólisis cuando se administran de forma concomitante. Se recomienda monitorizar la aparición de síntomas musculares en pacientes que tomen daptomicina, a menos que los beneficios de la administración conjunta compensen el riesgo. Consulte la información de prescripción de daptomicina para obtener más información acerca de esta posible interacción con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p.ej., atorvastatina y ezetimiba-atorvastatina) y para más información sobre el seguimiento.
**Miastenia grave y miastenia ocular**
Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver reacciones adversas). 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.
**Enzimas hepáticas**
En ensayos clínicos controlados en los que se administró ezetimiba y atorvastatina, se observaron elevaciones consecutivas 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 ezetimiba-atorvastatina o su retirada.
Ezetimiba-atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.
**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.
**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.
**Anticoagulantes**
Si ezetimiba-atorvastatina se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, la razón internacional normalizada (RIN) debe ser vigilada apropiadamente.
**Prevención del accidente cerebrovascular por reducción activa de los niveles de colesterol (SPARCL)**
En un análisis retrospectivo de los subtipos de accidente cerebrovascular en pacientes sin enfermedad coronaria, que recientemente habían sufrido un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio (AIT), demostró una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en pacientes tratados con 80 mg de atorvastatina en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o infarto lacunar en el momento de incorporarse al estudio. En el caso de estos pacientes, el equilibrio entre los riesgos y beneficios del tratamiento con atorvastatina 80 mg es incierto, y se debe valorar cuidadosamente el riesgo potencial de accidente cerebrovascular hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.
**Enfermedad pulmonar intersticial**
Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Dicha patología presenta síntomas que pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general (cansancio, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado la enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con ezetimiba-atorvastatina.
**Diabetes mellitus**
Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucemia y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes pueden producir niveles de hiperglucemia que requieran controlados diabéticos. Este riesgo, sin embargo, se compensa con la reducción del riesgo vascular asociado a las estatinas, por tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m$^2$, triglicéridos aumentados, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las guías nacionales.

**PRECAUCIONES**
**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.
**Excipientes**
Ezetimiba-atorvastatina contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa-o galactosa no deben tomar este medicamento.