Lipokemia Plus 10/10
Lipokemia Plus 20/10

Atorvastatina / Ezetimibe
COMPRIMIDOS

PROSPECTO

Venta bajo receta
Industria Argentina

FECOFAR

FORMULAS CUALICUANTITATIVAS
LIPOKEMIA PLUS 10/10 Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina 10,00 mg (Como Atorvastatina cálcica 10,40 mg); Ezetimibe 10,00 mg; Celulosa microcristalina PH101 130,00 mg; Lactosa 124,60 mg; Croscaramelosa sódica 14,00 mg; Laurilsulfato de sodio 2,00 mg; Polivinilpirrolidona 6,00 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg.

LIPOKEMIA PLUS 20/10 Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina 20,00 mg (Como Atorvastatina cálcica 20,80 mg); Ezetimibe 10,00 mg; Celulosa microcristalina PH101 180,00 mg; Lactosa 155,20 mg; Croscaramelosa sódica 19,50 mg; Laurilsulfato de sodio 2,50 mg; Polivinilpirrolidona 8,00 mg; Estearato de magnesio 4,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Agentes modificadores de lípidos. Código ATC Ezetimibe: C10AX09. Otros agentes modificadores de lípidos.
Código ATC Atorvastatina: C10AA05. Inhibidores de la HMG CoA reductasa.

INDICACIONES
Hipercolesterolemia Primaria. Ezetimibe/Atorvastatina está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, colesterol-LDL, apolipoproteína B o triglicéridos, en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigótica o la hiperlipidemia combinada (mixta) (como los tipos IIa y IIb de Frederickson), cuando la respuesta obtenida con una dieta especial u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada.

FARMACOLOGÍA:
Ezetimibe
Ezetimibe pertenece a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroles de origen vegetal relacionados. Ezetimibe es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes hipocolesterolemiantes (por ejemplo, estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y estanoles de origen vegetal). El blanco molecular de Ezetimibe es el transportador de esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.
Ezetimibe 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.
Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de Ezetimibe para inhibir la absorción de colesterol. Ezetimibe inhibió la absorción de [14C] colesterol sin efecto sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o las vitaminas liposolubles A y D.
Los estudios epidemiológicos han demostrado que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL. No ha sido todavía demostrado un efecto beneficioso de Ezetimibe sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Atorvastatina
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 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 los 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.
Las reducciones del colesterol total, colesterol-LDL y apolipoproteína B han demostrado reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular. Aún no se han completado los estudios de mortalidad y morbilidad con Atorvastatina.

FARMACOCINÉTICA:
Ezetimibe
Absorción: Tras su administración oral, Ezetimibe se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (Ezetimibe-glucurónido). La media de las concentraciones máximas plasmáticas (Cmax) tiene lugar entre 1 y 2 horas en el caso de Ezetimibe-glucurónido y entre 4 y 12 horas en el caso de Ezetimibe. No pudo determinarse la biodisponibilidad absoluta de Ezetimibe, 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 Ezetimibe en su administración en forma de comprimidos de 10 mg. Ezetimibe puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: Ezetimibe y el complejo Ezetimibe-glucurónido se unen en un 99,7% y del 88 al 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

Biotransformación: Ezetimibe 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).

Ezetimibe y el complejo Ezetimibe-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en plasma, representando aprox. del 10 al 20 % y del 80 al 90 % del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto Ezetimibe como el complejo Ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una importante recirculación enterohepática. La semivida de Ezetimibe y del complejo Ezetimibe-glucurónido es de aprox. 22 horas.

Eliminación: Tras la administración oral de Ezetimibe marcado con C14 (20 mg) a voluntarios, Ezetimibe total supuso aprox. el 93 % de la radiactividad total en plasma.
Aprox. 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 recolección de muestras. A las 48 horas ya no había niveles de radiactividad detectables en plasma.

Poblaciones especiales:
- Pacientes pediátricos: La absorción y el metabolismo de Ezetimibe son similares en niños y adolescentes (10 a 18 años) y adultos. Con respecto a Ezetimibe total, no hay diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 10 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HFHo, HFHo sitosterolemia.
- Ancianos: Las concentraciones plasmáticas de Ezetimibe 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 CLDL como el perfil de seguridad son comparables en los sujetos de edad avanzada y en los jóvenes tratados con Ezetimibe. Por tanto, no se precisan ajustes de dosis en ancianos.
- Insuficiencia hepática: Tras una dosis única de 10 mg de Ezetimibe, el valor medio del AUC de Ezetimibe total aumentó aprox. 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 Ezetimibe total aumentó aprox. 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. Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a Ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child Pugh > 9), no se recomienda Ezetimibe en estos pacientes.
- Insuficiencia renal: Tras la administración de una dosis única de 10 mg de Ezetimibe en pacientes con enfermedad renal grave (n=8; CrCl medio < 30 ml/min/1,73 m2), el valor medio del AUC de Ezetimibe total aumentó aprox. 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n=9). No se consideró que este resultado fuera clínicamente importante. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con afectación renal.
En este estudio, otro paciente (sometido a trasplante renal y en tratamiento con múltiples medicamentos, entre ellos Ciclosporina) presentó un aumento de la exposición a Ezetimibe total de 12 veces.
- Sexo: Las concentraciones plasmáticas de Ezetimibe total son ligeramente más altas (aprox. 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 Ezetimibe. Por tanto, no se necesita ajustes de dosis en función del sexo.

Atorvastatina
Absorción: Atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral. La concentración plasmática máxima (Cmax) 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 de Atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta es, aprox., del 12%, y la disponibilidad sistémica del inhibidor activo de la HMG-CoA reductasa es de un 30%, aprox.. La disponibilidad sistémica baja se debe al aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo de primer paso hepático.

Distribución: El volumen medio de distribución de Atorvastatina es de 381 litros, aprox.. Atorvastatina se une a proteínas plasmáticas en 98%.

Metabolismo: Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P4503A4 a derivados orto- y para-hidroxilados y a varios productos de la beta-oxidación. A parte de utilizar otras rutas metabólicas, estos compuestos se metabolizan posteriormente por glucuronidación. In Vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la de Atorvastatina. Aprox. el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos.

Eliminación: 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 semivida de eliminación plasmática de Atorvastatina en humanos es de, aprox., 14 horas. La semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de, aprox. 20-30 horas, debido al efecto de los metabolitos activos.

Poblaciones especiales:
- Ancianos: 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.
- Niños: no se dispone de datos farmacocinéticos en niños.
- Sexo: las concentraciones de Atorvastatina y de sus metabolitos activos es diferente en mujeres (la concentración plasmática máxima es de, aprox., un 20% mayor y el AUC un 10 % inferior) que en hombres. Esta diferencia no es clínicamente relevante, y tampoco es significativa la diferencia en los efectos sobre los lípidos entre los hombres y las mujeres.
- Insuficiencia renal: las enfermedades renales no afectan ni a las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y de sus metabolitos activos ni a sus efectos sobre los lípidos.
- Insuficiencia hepática: la concentración plasmática de Atorvastatina y de sus metabolitos activos aumentan significativamente (aprox.16 veces la Cmax y 11 veces el AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Child-Pugh B).

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE USO:
Antes de cada toma verifique en el estuche y su contenido (blister), que el nombre comercial, lote y fecha de vencimiento sean coincidentes.
El paciente deberá seguir una dieta hipolipemiante adecuada, con la que debería continuar durante el tratamiento con Ezetimibe/Atorvastatina. Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los valores basales de colesterol-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.
La dosis inicial habitual es de 1 comprimido de 10 mg Ezetimibe/10 mg Atorvastatina a 1 comprimido de 10 mg Ezetimibe/40 mg una vez al día. El ajuste de la dosis debe hacerse a intervalos de 4 o más semanas. Debe administrarse en una dosis única diaria y puede tomarse en cualquier momento del día, con o sin alimentos.
Deben consultarse las guías consensuadas actualmente para establecer los objetivos del tratamiento en pacientes individuales.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta) La dosis adecuada para la mayoría de los pacientes es de 1 comprimido (10/10 o 10/20 de Ezetimibe/Atorvastatina) al día. La respuesta se hace evidente a las 2 semanas, y habitualmente se alcanza la respuesta máxima a las 4 semanas.
La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.
Al iniciar la titulación de la dosis, se pueden realizar controles de los niveles de lípidos a partir de las 2 semanas.

Pacientes con insuficiencia renal
Las enfermedades renales no afectan ni a la concentración plasmática de Ezetimibe/Atorvastatina ni a sus efectos sobre los lípidos sanguíneos, por lo que no es necesario un ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática
Ezetimibe/Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. El uso de Ezetimibe/Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Ancianos
La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en los adultos.

CONTRAINDICACIONES:
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- 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 con miopatía.
- Embarazo y lactancia, y mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas.

ADVERTENCIAS:
Enzimas hepáticas
En ensayos clínicos controlados en los que se administró Ezetimibe junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (el triple del valor máximo de normalidad).
Cuando se administre Ezetimibe/Atorvastatina, se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, a las 12 semanas tras el inicio del tratamiento o al aumentar la dosis, y posteriormente, periódicamente (por ejemplo, 6 meses). Si se observan signos o síntomas de posible daño hepático deben realizarse pruebas de función hepática. Debe monitorizarse a los pacientes que desarrollen aumento de los niveles de transaminasas, hasta que éstos se corrijan. En caso de que el aumento de los niveles de transaminasas supere el triple del valor máximo de normalidad, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Ezetimibe/Atorvastatina.
Si se presenta hepatotoxicidad severa y no se encuentra una explicación alternativa, no reiniciar el tratamiento.
Ezetimibe/Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Ictus previo
Un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria, que recientemente habían sufrido un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), demostró una mayor incidencia de ictus 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 ictus hemorrágico o infarto lacunar al inicio del ensayo. No se ha establecido la relación beneficio/riesgo de la dosis de 80 mg de Atorvastatina en pacientes con antecedentes de ictus hemorrágico o infarto lacunar. Antes de iniciar el tratamiento debe considerarse cuidadosamente el riesgo potencial de ictus hemorrágico.

Efectos sobre el músculo esquelético
Al igual que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Atorvastatina puede afectar raramente a los músculos esqueléticos, y producir mialgia, miositis y miopatía, que pueden progresar a rabdomiólisis, patología potencialmente mortal caracterizada por valores elevados de CPK (superiores a 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria, que pueden producir insuficiencia renal.
En la experiencia post-comercialización con Ezetimibe, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis tomaban una Estatina concomitantemente con Ezetimibe.
Antes del inicio del tratamiento
Ezetimibe/Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a rabdomiólisis. Deben determinarse los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) antes de iniciar el tratamiento en las siguientes situaciones:
- Insuficiencia renal.
- Hipotroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina, Ezetimibe o fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o consumo de cantidades importantes 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.
En estas situaciones, debe valorarse cuidadosamente el riesgo del tratamiento frente a los posibles beneficios, recomendándose la monitorización clínica. Si los niveles de CPK son significativamente elevados, superiores a 5 veces el valor máximo de normalidad, no debe iniciarse el tratamiento.

Determinación de la creatinfosfoquinasa (CPK)
La CPK no debe determinarse después de realizar ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de CPK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si el valor de CPK es significativamente elevado (5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación debe repetirse 5 ó 7 días después, para confirmar estos resultados.
Duración del tratamiento
Debe indicarse a los pacientes la importancia de notificar inmediatamente la aparición de mialgia, calambres o fatiga, especialmente si van acompañados de malestar y fiebre.
Si estos síntomas aparecen durante el tratamiento con Ezetimibe/Atorvastatina, deben determinarse los valores de CPK, y si son superiores a 5 veces el valor máximo de normalidad, debe interrumpirse el tratamiento.
Si los síntomas musculares son graves o causan molestias diarias, debe valorarse la interrupción del tratamiento, incluso si los niveles de CPK no son superiores a 5 veces el valor máximo de normalidad.
Si los síntomas desaparecen y los valores de CPK se normalizan, puede valorarse el tratamiento con Atorvastatina u otras estatinas, con la dosis menor y bajo estrecha vigilancia.
Debe interrumpirse el tratamiento con Ezetimibe/Atorvastatina, si se produce una elevación significativa de los valores de CPK (superiores a 10 veces el valor máximo de normalidad) o si aparece o se sospecha rabdomiólisis.
El riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando Ezetimibe/Atorvastatina se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de Atorvastatina, como: Ciclosporina, Eritromicina, Claritromicina, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodona, Niacina, Gemfibrozil, otros fibratos e inhibidores de la proteasa del VIH. Cuando sea necesario el tratamiento concomitante de Ezetimibe/Atorvastatina con estos medicamentos, debe valorarse cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento. Durante el tratamiento concomitante con medicamentos que aumentan la concentración plasmática de Ezetimibe/Atorvastatina, se recomienda una dosis inicial de Ezetimibe/Atorvastatina menor. Durante el uso concomitante de Ezetimibe/Atorvastatina y Ciclosporina, Claritromicina o Itraconazol, se recomienda utilizar la menor dosis de Ezetimibe/Atorvastatina y realizar el seguimiento clínico de estos pacientes de forma adecuada.

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 Ezetimibe/Atorvastatina.
En pacientes menores de 18 años no se han estudiado la eficacia y seguridad para periodos de tratamiento con una duración superior a 52 semanas, y se desconocen los efectos sobre los resultados cardiovasculares a largo plazo.
No se han investigado los efectos de Ezetimibe/Atorvastatina en niños menores de 10 años ni en niñas pre-menárquicas.
Se desconocen los efectos a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo, el crecimiento y la maduración en la pubertad.
Suspender Atorvastatina en condiciones clínicas graves con riesgo aumentado de insuficiencia renal o rhabdomiolisis.
Se ha reportado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden empeorar perfil glucémico en pacientes diabéticos y se deberían intensificar los controles metabólicos.
Balancear el incremento del riesgo de diabetes al indicar en pacientes con bajo riesgo cardiovascular.

INTERACCIONES
Ciclosporina
Se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento con Ezetimibe/Atorvastatina en pacientes que reciben Ciclosporina cuyas concentraciones debe- rán ser vigiladas.
Anticoagulantes
Si se añade Ezetimibe/Atorvastatina a Warfarina u otro anticoagulante cumarínico o Fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe ser vigilado apropiadamente.

Interacciones de Atorvastatina con otros medicamentos:
El riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa aumenta con el uso concomitante de Ciclosporina, fibratos, antibióticos macrólidos, incluyendo Eritromicina, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa del HIV o Niacina, y en raras ocasiones se han producido rabdomiólisis e insuficiencia renal secundaria a mioglobinuria. Por tanto, debe valorarse cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos que implican la administración concomitante. Cuando sea necesaria la administración conjunta de estos medicamentos y Atorvastatina, debe valorarse cuidadosamente el beneficio y el riesgo.
Durante el tratamiento concomitante con medicamentos que aumentan las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina, se recomienda una dosis inicial de Atorvastatina menor. Durante la administración conjunta de Atorvastatina y Ciclosporina, Claritromicina o Itraconazol, se recomienda utilizar la dosis más baja de Atorvastatina y realizar el seguimiento clínico de estos pacientes de forma adecuada.

Inhibidores del citocromo P4503A4
Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P4503A4. Pueden producirse interacciones cuando se administran concomitantemente Atorvastatina y un inhibidor del citocromo P4503A4 (por ejemplo, Ciclosporina, antibióticos macrólidos, incluyendo Eritromicina y Claritromicina, Nefazodona, antifúngicos azólicos, incluyendo Itraconazol e inhibidores de la proteasa del HIV). Por tanto, debe tenerse precaución especial cuando se administran conjuntamente Atorvastatina y estos medicamentos, ya que se puede producir un aumento de la concentración plasmática de Atorvastatina.

Inhibidores de las proteínas transportadoras
Atorvastatina y sus metabolitos son sustratos de los transportadores OATP1B1. El uso concomitante de 10 mg de Atorvastatina y 5,2 mg/kg/día de Ciclosporina produjo un aumento de 8,7 veces la exposición a Atorvastatina. En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta de Atorvastatina y Ciclosporina, la dosis de Atorvastatina no debe ser superior a 10 mg.

Eritromicina, Claritromicina
Eritromicina y Claritromicina son conocidos inhibidores del citocromo P4503A4. La administración conjunta de 80 mg de Atorvastatina una vez al día y Eritromicina (500 mg cuatro veces al día) aumentó en un 33% la exposición de la actividad total de Atorvastatina. La administración conjunta de 10 mg de Atorvastatina al día y Claritromicina (500 mg dos veces al día) aumentó 4,4 veces la exposición a Atorvastatina. En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta de Atorvastatina y Claritromicina, se recomiendan las menores dosis de mantenimiento de Atorvastatina. A dosis superiores a 40 mg se recomienda un adecuado seguimiento clínico de los pacientes.

Itraconazol
La administración concomitante de 20 a 40 mg de Atorvastatina y 200 mg de Itraconazol al día aumentó en 1,5-2,3 veces la exposición a Atorvastatina. En los casos en los que sea necesario administrar conjuntamente Itraconazol y Atorvastatina, se recomiendan dosis inferiores de mantenimiento de Atorvastatina. A dosis superiores a 40 mg se recomienda la monitorización clínica adecuada de los pacientes.

Inhibidores de la proteasa
El uso concomitante de Atorvastatina e inhibidores de la proteasa, conocidos inhibidores del citocromo P4503A4, produjo un aumento en la concentración plasmática de Atorvastatina.

Clorhidrato de Diltiazem
La administración concomitante de 40 mg de Atorvastatina y 240 mg de Diltiazem aumentó en un 51% la exposición a Atorvastatina. Tras el inicio del tratamiento con Diltiazem y tras ajustes de las dosis, se recomienda un seguimiento clínico adecuado de los pacientes.

Zumo de pomelo
El zumo de pomelo contiene uno o más inhibidores del citocromo CYP3 A4 y puede producir un aumento de la concentración plasmática de otros medicamentos metabolizados por CYP3 A4. La ingesta de un vaso de zumo de pomelo (240 ml) incrementó el AUC de Atorvastatina en un 37% y redujo el AUC de su metabolito activo ortohidroxilado en un 20,4%. Sin embargo, cantidades elevadas de zumo de pomelo (más de 1,2 litros al día, durante 5 días) aumentaron 2,5 veces el AUC de Atorvastatina y 1,3 veces el AUC de las sustancias activas (Atorvastatina y sus metabolitos). Por tanto, durante el tratamiento con Atorvastatina no se recomienda beber grandes cantidades de zumo de pomelo.

Inductores del citocromo P4503A4
La administración concomitante de Atorvastatina e inductores del citocromo P4503A4 (por ejemplo, Efavirenz, Rifampicina, Fenitoína o hierba de San Juan) puede disminuir la concentración plasmática de Atorvastatina. Debido al doble mecanismo de interacción de Rifampicina (inducción del citocromo P4503A4 y bloqueo de la proteína transportadora OATP1B1 en los hepatocitos), se recomienda la administración simultánea de Atorvastatina y Rifampicina, ya que la administración de Atorvastatina posterior a la de Rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de la concentración plasmática de Atorvastatina.
Verapamilo y Amiodarona
No se han realizado estudios de interacción con Atorvastatina, Verapamilo y Amiodarona. Verapamilo y Amiodarona inhiben la actividad de CYP3 A4, y la administración concomitante de Atorvastatina puede aumentar la exposición a Atorvastatina.
Gemfibrozil/fibratos
La administración de fibratos en monoterapia está asociada con miopatía. El riesgo de miopatía inducida por Atorvastatina puede aumentar con la administración conjunta de fibratos. La administración concomitante de 600 mg de Gemfibrozil 2 veces al día incrementó en un 24% la exposición a Atorvastatina.

Digoxina
La administración de dosis múltiples de Digoxina y 10 mg de Atorvastatina, no afectó a la concentración plasmática de Digoxina en el estado de equilibrio. Sin embargo, la concentración de Digoxina aumentó un 20%, aprox., durante la administración concomitante diaria de Digoxina y 80 mg de Atorvastatina. Esta interacción puede explicarse por la inhibición de la glicoproteína-P (proteína transportadora de membrana). Los pacientes tratados con Digoxina deben ser cuidadosamente monitorizados.

Anticonceptivos orales
El uso concomitante de Atorvastatina y anticonceptivos orales incrementó la concentración plasmática de Noretisterona y Etinilestradiol. Debe tenerse en cuenta cuando se seleccionen las dosis del anticonceptivo oral.

Colestipol
Cuando se administró Colestipol junto con Atorvastatina disminuyeron las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y de sus metabolitos activos (aprox., el 25%). Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente Atorvastatina y Colestipol, que cuando se administraron individualmente.

Antiácidos
La administración concomitante de Atorvastatina y formulaciones orales líquidas de antiácidos que contienen hidróxidos de magnesio y aluminio, disminuyó la concentración plasmática de Atorvastatina y de sus metabolitos activos en un 33%, aprox.; sin embargo no se alteró la reducción del colesterol-LDL.

Warfarina
La administración conjunta de Atorvastatina y Warfarina produjo una pequeña reducción del tiempo de protrombina durante los primeros días de tratamiento, que volvió a la normalidad a los 15 días de tratamiento. No obstante, los pacientes que estén en tratamiento con Warfarina deben ser monitorizados estrechamente cuando se añada Atorvastatina a su tratamiento.

Fenazona
La administración conjunta de dosis múltiples de Atorvastatina y Fenazona evidenció poco o ningún efecto en el aclaramiento de Fenazona.

Cimetidina
En el único estudio disponible de interacción entre Cimetidina y Atorvastatina no se observó ninguna interacción.

Amlodipina
Un estudio de interacción en voluntarios sanos demostró que la administración concomitante de 80 mg de Atorvastatina y 10 mg de Amlodipina aumentó en un 18% la exposición a Atorvastatina.

Otras interacciones
No se observaron interacciones clínicamente significativas en estudios clínicos cuando se administraron conjuntamente Atorvastatina y medicamentos antihipertensivos o hipoglucemiantes.

Interacciones de Ezetimibe con otros medicamentos:
En los estudios preclínicos se ha demostrado que Ezetimibe no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del sistema del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre Ezetimibe y fármacos metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 del citocromo P450 o por la N-acetiltransferasa.
En estudios de interacción clínica, Ezetimibe no tuvo efecto sobre la farmacocinética de Dapsona, Dextrometorfano, Digoxina, anticonceptivos orales (Etinilestradiol y Levonorgestrel), Glipizida, Tolbutamida o Midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de Ezetimibe cuando se administraron concomitantemente.

Antiácidos
La administración simultánea de antiácidos redujo la tasa de absorción de Ezetimibe, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante.

Colestiramina
La administración simultánea de Colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (ABC) de Ezetimibe total (Ezetimibe + Ezetimibe glucurónido) aprox. un 55 %. Es posible que el incremento en la reducción de C-LDL que se produciría al añadir Ezetimibe a Colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción.

Fibratos
En pacientes que están recibiendo Ezetimibe y Fenofibrato, los médicos deben conocer el posible riesgo de colelitiasis y enfermedad de la vesícula biliar. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo Ezetimibe y Fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse. La administración concomitante con Fenofibrato o Gemfibrozil aumenta la concentración total de Ezetimibe (aprox. 1,5 y 1,7 veces respectivamente).
No se ha estudiado la coadministración de Ezetimibe con otros fibratos.
Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colelitiasis. En estudios en animales, algunas veces Ezetimibe aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero no en todas las especies. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de Ezetimibe.
No se recomienda la asociación con Gemfibrozil.

Ciclosporina
En un estudio, la administración de una dosis única de 10 mg de Ezetimibe a 8 pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min y en tratamiento estable con Ciclosporina, produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) del área bajo la curva (ABC) media para Ezetimibe total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n=17) que estaba recibiendo únicamente Ezetimibe. En un estudio diferente, se encontró en un paciente con trasplante renal e insuficiencia renal grave que recibía Ciclosporina y otros medicamentos, una exposición a Ezetimibe total 12 veces superior a la encontrada en sujetos controles que estaban recibiendo únicamente Ezetimibe. En un estudio cruzado de 2 periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de Ezetimibe durante 8 días y una dosis única de 100 mg de Ciclosporina el día 7, resultó en un aumento medio del 15 % en el ABC de Ciclosporina (intervalo del 10 % de descenso al 51 % de aumento), en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de Ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de Ezetimibe y Ciclosporina sobre la exposición a Ciclosporina en pacientes con transplante renal. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con Ezetimibe en pacientes que reciben Ciclosporina. Las concentraciones de Ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo Ezetimibe y Ciclosporina.

Anticoagulantes
La administración concomitante de Ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de Warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en 12 varones adultos sanos. Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaron Ezetimibe con Warfarina o Fluindiona. Si se añade Ezetimibe a Warfarina, u otro anticoagulante cumarínico o a Fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente.
Secuestradores de ácidos biliares (Colestiramina, Colestipol). Reducen el AUC de Ezetimibe y, aunque no está estudiada la interacción, se recomienda administrar 2 horas antes o 4 horas después.

EMBARAZO Y LACTANCIA
Ezetimibe/Atorvastatina está contraindicada en el embarazo y durante la lactancia.
Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Ezetimibe durante el embarazo. Los estudios en animales sobre el uso de Ezetimibe en monoterapia no han demostrado efectos lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Atorvastatina durante el embarazo. Los estudios en animales indican que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden influir en el desarrollo embrional y fetal. En ratas, tras la administración de Atorvastatina a las madres a dosis superiores a 20 mg/kg/día (exposición sistémica clínica), se observó un retraso en el desarrollo de las camadas y una reducción de la supervivencia post-natal.

Los estudios en la rata han demostrado que Ezetimibe se excreta en la leche. Se desconoce si Ezetimibe se elimina en la leche humana.

En ratas, la concentración de Atorvastatina y de sus metabolitos activos es similar en plasma y en leche. Se desconoce si Atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana.

Pacientes pediátricos (entre 10 y 17 años de edad)
La eficacia y seguridad de Ezetimibe, administrado junto con una Estatina en pacientes entre 10 y 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota han sido evaluadas en un ensayo clínico en adolescentes varones (escala de Tanner II o superior) y mujeres con al menos un año transcurrido desde su primera menstruación.

En este estudio controlado y limitado, generalmente no hubo ningún efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en los varones y mujeres adolescentes y ningún efecto en la duración del ciclo menstrual en las mujeres. Sin embargo, no ha sido estudiado el efecto de Ezetimibe sobre el crecimiento y la maduración sexual en periodos de tratamiento superiores a 33 semanas.

No ha sido estudiada la eficacia y seguridad de la administración de Ezetimibe junto con dosis de Estatinas superiores a 40 mg al día en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años