

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LIPTRUZET 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

LIPTRUZET® 10/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
(EZETIMIBA 10 mg/ATORVASTATINA 10 mg)

LIPTRUZET® 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
(EZETIMIBA 10 mg/ATORVASTATINA 20 mg)

LIPTRUZET® 10/40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
(EZETIMIBA 10 mg/ATORVASTATINA 40 mg)

1. INDICACIONES Y USO

Hipercolesterolemia primaria

LIPTRUZET está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir el colesterol total (C-total) elevado, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (*Low Density Lipoprotein*, C-LDL), apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y colesterol no ligado a lipoproteínas de alta densidad (*Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol*, C-no-HDL) y para aumentar el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (*Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol*, C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o hiperlipidemia mixta.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo)

LIPTRUZET está indicado para reducir los niveles elevados de C-total y C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo). Los pacientes también pueden recibir tratamientos complementarios (p. ej., aféresis de colesterol LDL).

2. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 General

El paciente debe estar consumiendo una dieta hipolipemiente apropiada y debe continuar haciéndolo durante el tratamiento con LIPTRUZET. La dosis debe determinarse en cada caso individual según el nivel basal del C-LDL, la meta recomendada del tratamiento y la respuesta del paciente. LIPTRUZET puede administrarse como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

2.2 Adultos

Hipercolesterolemia primaria

La dosis de LIPTRUZET oscila entre 10/10 y 10/80 mg una vez por día. La dosis inicial recomendada de LIPTRUZET es 10/10 o 10/20 mg una vez por día. Los pacientes que necesitan una mayor reducción del C-LDL (más del 55 %) pueden comenzar con 10/40 mg una vez por día. Posteriormente al inicio o al ajuste de la dosis de LIPTRUZET, los niveles de lípidos deben analizarse dentro de las 2 semanas o más y la dosis debe ajustarse de manera acorde.

Dosificación en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota

La dosificación de LIPTRUZET en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 10/40 o 10/80 mg por día. LIPTRUZET debe usarse como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de colesterol LDL) en estos pacientes o si dichos tratamientos no están disponibles.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPTRUZET 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

2.3 Pacientes pediátricos

No se recomienda el tratamiento con LIPTRUZET. **La seguridad y eficacia no ha sido establecida en pacientes pediátricos.**

2.4 Pacientes geriátricos

No se requiere ningún ajuste de la dosificación para pacientes mayores.

2.5 Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosificación para pacientes con insuficiencia renal.

2.6 Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosificación para pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de 5 a 6 en la escala Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento con LIPTRUZET en pacientes con disfunción hepática moderada (puntaje de 7 a 9 en la escala Child-Pugh) o grave (puntaje de >9 en la escala Child-Pugh). [Consulte 4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.4 Insuficiencia hepática].

2.7 Coadministración con secuestradores de ácidos biliares

La dosificación de LIPTRUZET debe realizarse ya sea ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrador de ácidos biliares.

2.8 Ciclosporina, claritromicina, itraconazol o ciertos inhibidores de la proteasa

En pacientes que toman ciclosporina o los inhibidores de la proteasa del VIH tipranavir más ritonavir o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C telaprevir, debe evitarse el tratamiento con LIPTRUZET. En pacientes con VIH que toman lopinavir más ritonavir, debe tenerse precaución al recetar LIPTRUZET y se debe emplear la dosis más baja necesaria. En pacientes que toman claritromicina, itraconazol o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C boceprevir, o en pacientes con VIH que toman una combinación de saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir o fosamprenavir más ritonavir, el tratamiento con LIPTRUZET debe limitarse a 10/20 mg y se recomienda hacer la evaluación clínica correspondiente para asegurarse de que se emplee la dosis más baja necesaria de atorvastatina. En pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH nelfinavir, el tratamiento con LIPTRUZET debe limitarse a 10/40 mg y se recomienda hacer la evaluación clínica correspondiente para asegurarse de que se emplee la dosis más baja necesaria de LIPTRUZET. [Consulte 4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 Miopatía/rabdomiólisis].

2.9 Otro tratamiento hipolipemiante concomitante

No se recomienda la combinación de LIPTRUZET y fibratos [consulte 4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.5 Fibratos y 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.3 Otras interacciones].

3. CONTRAINDICACIONES

- LIPTRUZET está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ezetimiba, atorvastatina o cualquiera de sus ingredientes inactivos.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes sin explicación de las transaminasas séricas.
- **O durante el embarazo, lactancia y mujeres con un potencial de quedar embarazadas y que**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPTRUZET 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

no utilicen medidas anticonceptivas adecuadas. LIPTRUZET debe administrarse a mujeres en edad fértil sólo cuando estas pacientes tengan escasa probabilidad de concebir y hayan sido informadas del peligro potencial hacia el feto.

[consulte 6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, 6.1. Embarazo y 6.2. Lactancia].

4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

4.1 Miopatía/rabdomiólisis

Se han informado casos poco frecuentes de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria en pacientes que recibieron atorvastatina junto con otros medicamentos de esta clase. Los antecedentes de insuficiencia renal podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Estos pacientes ameritan un control más minucioso para detectar efectos musculoesqueléticos.

En ocasiones, atorvastatina, al igual que otras estatinas, provoca miopatía, que se define como dolores musculares o debilidad muscular junto con aumentos de los valores de la creatinina fosfocinasa (*Creatinine Phosphokinase*, CPK) >10 veces el límite superior normal (*Upper Limit of Normal*, ULN). Debe considerarse la miopatía en todo paciente con mialgias difusas, debilidad o sensibilidad muscular, o una marcada elevación de la CPK. Se les debe comunicar a los pacientes que informen de inmediato si tienen dolor, sensibilidad o debilidad muscular sin causa, particularmente si están acompañados de malestar o fiebre. El tratamiento con LIPTRUZET debe interrumpirse si se detectan niveles considerablemente elevados de CPK o si se diagnostica miopatía o se sospecha este diagnóstico [consulte 8. REACCIONES ADVERSAS].

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con estatinas aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fíbrico, eritromicina, claritromicina, el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C telaprevir, combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH, que incluyen saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, tipranavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir y fosamprenavir más ritonavir, niacina o antimicóticos azólicos. Los médicos que consideren un tratamiento combinado de LIPTRUZET y derivados del ácido fíbrico, eritromicina, claritromicina, una combinación de saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir o fosamprenavir más ritonavir, antimicóticos azólicos o dosis de niacina modificadoras de lípidos deben considerar detenidamente los posibles riesgos y beneficios, y deben controlar detenidamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de dolor, sensibilidad o debilidad muscular, particularmente durante los primeros meses del tratamiento y durante cualquier período de ajuste ascendente de la dosis de cualquier fármaco. Deben considerarse dosis de inicio y mantenimiento más bajas de LIPTRUZET cuando se tome de forma concomitante con los medicamentos mencionados anteriormente. [Consulte 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.2 Interacciones con CYP3A4]. Deben considerarse determinaciones periódicas de la CPK en dichas situaciones; sin embargo, no hay garantía de que este control evitará la manifestación de una miopatía grave.

Las recomendaciones de prescripción para los agentes de interacción se resumen en la Tabla 1 [consulte 2. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN, 2.8 Ciclosporina, claritromicina, itraconazol o ciertos inhibidores de la proteasa y 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.2 Interacciones con CYP3A4].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPTRUZET 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 1
Interacciones farmacológicas de atorvastatina asociadas con un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis

Agentes de interacción	Recomendaciones de prescripción para LIPTRUZET
Ciclosporina, inhibidores de la proteasa del VIH (tipranavir más ritonavir), inhibidor de la proteasa de la hepatitis C (telaprevir), gemfibrozilo	Evitar LIPTRUZET.
Otros fibratos (excepto fenofibrato), ácido fusídico	No se recomienda con LIPTRUZET.
Inhibidores de la proteasa del VIH (lopinavir más ritonavir)	Usar con precaución y la dosis más baja necesaria.
Claritromicina, itraconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (saquinavir más ritonavir*, darunavir más ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir más ritonavir), inhibidor de la proteasa de la hepatitis C (boceprevir)	No exceder la dosis diaria de 10/20 mg de LIPTRUZET.
Inhibidor de la proteasa del VIH (nelfinavir)	No exceder la dosis diaria de 10/40 mg de LIPTRUZET.

*Usar con precaución y la dosis más baja necesaria.

Se informaron casos de miopatía, que incluyen rabdomiólisis, al coadministrar atorvastatina con colchicina; se debe tener precaución cuando se receta LIPTRUZET con colchicina [consulte 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.3 Otras interacciones].

El tratamiento con LIPTRUZET debe interrumpirse o suspenderse temporalmente en todo paciente que tenga una afección aguda grave que sugiera una miopatía o que tenga un factor de riesgo que lo predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p. ej., infección aguda grave; hipotensión; cirugía importante; traumatismo; trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos graves; y convulsiones no controladas).

4.2 Enzimas hepáticas

En ensayos de coadministración controlada en pacientes que recibieron ezetimiba con atorvastatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 veces el límite superior normal [ULN]). [Consulte 8. REACCIONES ADVERSAS].

Se asoció atorvastatina, al igual que otros tratamientos hipolipemiantes, con anomalías bioquímicas de la función hepática.

Se recomienda que las pruebas de enzimas hepáticas se realicen antes de iniciar el tratamiento con LIPTRUZET y que se repitan según las indicaciones clínicas. Se han realizado informes poscomercialización poco frecuentes de insuficiencia hepática mortal y no mortal en pacientes que tomaban estatinas, incluida atorvastatina. Si se produce una lesión hepática grave con síntomas clínicos o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con LIPTRUZET, suspenda el tratamiento de inmediato. Si no se encuentra una etiología alternativa, no vuelva a iniciar el tratamiento con LIPTRUZET.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPTRUZET 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Se debe usar LIPTRUZET con precaución en pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Una enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes sin explicación de las transaminasas séricas son contraindicaciones para el uso de atorvastatina [consulte 3. CONTRAINDICACIONES].

4.3 Función endocrina

Las estatinas interfieren en la síntesis del colesterol y en teoría podrían debilitar la producción de esteroides gonadales y suprarrenales. Estudios clínicos han demostrado que atorvastatina no reduce la concentración plasmática de cortisol basal ni altera la reserva suprarrenal. Los efectos de las estatinas en la fertilidad masculina no se han estudiado en cantidades adecuadas de pacientes. Se desconocen los efectos, si hubiera alguno, sobre el eje hipófiso-gonadal en mujeres premenopáusicas. Se debe tener precaución si se administra LIPTRUZET de manera concomitante con fármacos que puedan disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroideas endógenas, como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

4.4 Insuficiencia hepática

Debido a los efectos desconocidos de la mayor exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave, no se recomienda LIPTRUZET en estos pacientes.

4.5 Fibratos [consulte 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.3 Otras interacciones].

Gemfibrozilo: debe evitarse la administración concomitante de LIPTRUZET con gemfibrozilo.

Fenofibrato: se debe tener precaución al recetar LIPTRUZET y fenofibrato, dado que este último puede provocar miopatía cuando se administra solo.

Si se sospecha la presencia de coledlitiasis en un paciente que recibe LIPTRUZET y fenofibrato, se indica realizar estudios de la vesícula biliar y debe considerarse un tratamiento hipolipemiante alternativo [consulte la información para profesionales de fenofibrato y ácido fenofíbrico].

Otros fibratos: no se ha estudiado la coadministración de ezetimiba con otros fibratos. En consecuencia, no se recomienda la coadministración de LIPTRUZET y otros fibratos.

4.6 Ácido fusídico

Los pacientes que reciben un tratamiento con ácido fusídico de manera concomitante con LIPTRUZET pueden tener un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis [consulte 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.3 Otras interacciones]. No se recomienda la coadministración con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico es esencial, se debe suspender LIPTRUZET durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En casos excepcionales, en los que se necesita un tratamiento sistémico y prolongado con ácido fusídico, p. ej., para el tratamiento de infecciones graves, solo debe considerarse la necesidad de una coadministración de LIPTRUZET y ácido fusídico de manera personalizada y bajo minuciosa supervisión médica.

4.7 Anticoagulantes

Si se agrega LIPTRUZET a warfarina, otro anticoagulante como la cumarina o fluindiona, debe controlarse de manera adecuada la razón internacional normalizada (*International Normalized Ratio*, INR) [consulte 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.3 Otras interacciones].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPTRUZET 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

4.8 Uso en pacientes con accidente cerebrovascular o TIA reciente

En un análisis post-hoc del estudio de Prevención de accidentes cerebrovasculares mediante la reducción intensiva de los niveles de colesterol (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*, SPARCL) en el que se administró atorvastatina 80 mg frente a placebo en 4.731 sujetos sin CHD que tuvieron un accidente cerebrovascular o TIA en el plazo de los 6 meses previos, se observó una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de atorvastatina 80 mg en comparación con el placebo. La incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico mortal fue similar entre los grupos de tratamiento. La incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico no mortal fue significativamente mayor en el grupo de atorvastatina en comparación con el grupo del placebo. Algunas características iniciales, que incluyen accidente cerebrovascular hemorrágico y lacunar al ingresar en el estudio, se asociaron con una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de atorvastatina.

5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

5.1 LIPTRUZET

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

5.2 Interacciones con CYP3A4

En estudios preclínicos, se demostró que ezetimiba no induce las enzimas metabolizantes de fármacos del citocromo P450. No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimiba y fármacos que se sabe son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, y 3A4 o N-acetiltransferasa. Atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del citocromo P450 3A4 puede provocar aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El grado de interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto en el citocromo P450 3A4.

Los inhibidores del citocromo P3A4 aumentan el riesgo de miopatía al reducir la eliminación del componente atorvastatina de LIPTRUZET [consulte 4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 *Miopatía/rabdomiólisis*].

Claritromicina: el área bajo la curva (ABC) de atorvastatina aumentó significativamente con la administración concomitante de atorvastatina 80 mg y claritromicina (500 mg dos veces por día) en comparación con el de atorvastatina sola. Por lo tanto, en pacientes que toman claritromicina, se debe tener precaución cuando la dosis de LIPTRUZET supera los 10/20 mg [consulte 4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 *Miopatía/rabdomiólisis* y 2. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN, 2.8 *Ciclosporina, claritromicina, itraconazol o ciertos inhibidores de la proteasa*].

Combinación de inhibidores de la proteasa: el ABC de atorvastatina aumentó significativamente con la administración concomitante de atorvastatina y diversas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH, así como también con el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C telaprevir, en comparación con el de atorvastatina sola. En consecuencia, en pacientes que toman los inhibidores de la proteasa del VIH tipranavir más ritonavir o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C telaprevir, debe evitarse el uso concomitante de LIPTRUZET. En pacientes que toman los inhibidores de la proteasa del VIH lopinavir más ritonavir, debe tenerse precaución al recetar LIPTRUZET y se debe emplear la dosis más baja necesaria. En pacientes que toman los inhibidores de la proteasa del VIH saquinavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir o fosamprenavir más ritonavir o el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C boceprevir, la dosis de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPTRUZET 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

LIPTRUZET no debe exceder los 10/20 mg y debe usarse con precaución [consulte 4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 Miopatía/rabdomiólisis y 2. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN, 2.8 Ciclosporina, claritromicina, itraconazol o ciertos inhibidores de la proteasa]. En pacientes que toman el inhibidor de la proteasa del VIH nelfinavir, la dosis de LIPTRUZET no debe exceder los 10/40 mg y se recomienda un control clínico minucioso.

Itraconazol: el ABC de atorvastatina aumentó significativamente con la administración concomitante de atorvastatina 40 mg e itraconazol 200 mg. Por lo tanto, en pacientes que toman itraconazol, se debe tener precaución cuando la dosis de LIPTRUZET supera los 10/20 mg.

Jugo de pomelo: contiene uno o más componentes que inhiben CYP 3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con un consumo excesivo de jugo de pomelo (>1,2 litros por día).

Ciclosporina: en un estudio realizado en ocho pacientes con postrasplante renal y una depuración de creatinina >50 ml/min que recibían una dosis estable de ciclosporina, una única dosis de 10 mg de ezetimiba generó un aumento de 3,4 veces (rango de 2,3 a 7,9 veces) en el ABC media para ezetimiba total en comparación con una población de control sana de otro estudio (n = 17). En un estudio diferente, un paciente con trasplante renal e insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de 13,2 ml/min/1,73 m²) que recibía varios medicamentos, incluida ciclosporina, mostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total en comparación con los controles concurrentes. En un estudio cruzado de dos períodos realizado en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7 generó un aumento medio del 15 % en el ABC de ciclosporina (rango de 10 % de disminución a 51 % de aumento) en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola [consulte 4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 Miopatía/rabdomiólisis].

Atorvastatina y los metabolitos de atorvastatina son sustratos del transportador OATP1B1. Los inhibidores del OATP1B1 (p. ej., ciclosporina) pueden aumentar la biodisponibilidad de atorvastatina. El ABC de atorvastatina aumentó significativamente con la administración concomitante de atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5,2 mg/kg/día en comparación con el de atorvastatina sola. Debe evitarse la coadministración de LIPTRUZET con ciclosporina [consulte 4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 Miopatía/rabdomiólisis].

5.3 Otras interacciones

Antiácidos: la administración concomitante de antiácidos redujo el índice de absorción de ezetimiba, pero no produjo ningún efecto en la biodisponibilidad de ezetimiba. Este menor índice de absorción no se considera clínicamente significativo.

La coadministración de atorvastatina con una suspensión de antiácido oral que contiene hidróxidos de magnesio y aluminio disminuyó las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos en un 35 % aproximadamente; sin embargo, no se alteró la reducción del C-LDL.

Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuyó el ABC media de ezetimiba total (ezetimiba + glucurónido de ezetimiba) en un 55 % aproximadamente. La reducción progresiva del C-LDL gracias al agregado de ezetimiba a colestiramina puede verse disminuida por esta interacción.

Fibratos [consulte 4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.5 Fibratos]:

Gemfibrozilo: debido a un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis cuando se coadministran inhibidores de la HMG-CoA reductasa con gemfibrozilo, debe evitarse la administración concomitante

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPTRUZET 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

de LIPTRUZET con gemfibrozilo.

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozilo aumentó las concentraciones de ezetimiba total aproximadamente 1,7 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles.

Fenofibrato: dado que se sabe que el riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa aumenta con la administración concurrente de fenofibrato, debe administrarse LIPTRUZET con precaución al usarlo de manera concomitante con fenofibrato.

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato aumentó las concentraciones de ezetimiba total aproximadamente 1,5 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo.

Otros fibratos: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la administración de ezetimiba con otros fibratos. Estos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, lo cual deriva en una colestiasis. En un estudio preclínico realizado en perros, ezetimiba aumentó el colesterol en la bilis de la vesícula biliar [*consulte 12. FARMACOLOGÍA EN ANIMALES*]. Si bien se desconoce la relevancia de este resultado preclínico para los seres humanos, no se recomienda la coadministración de LIPTRUZET con otros fibratos hasta que se estudie su uso en pacientes.

Ácido fusídico: el riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede aumentar a raíz de la administración concomitante de ácido fusídico [*consulte 4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 Miopatía/rabdomiólisis*].

Anticoagulantes: la administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez por día) no tuvo un efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina ni el tiempo de protrombina en un estudio realizado en doce adultos varones sanos. Hay informes poscomercialización sobre aumentos en la INR en pacientes a los que se les agregó ezetimiba a warfarina o fluindiona. La mayoría de los pacientes también tomaba otros medicamentos. [*Consulte 4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.7 Anticoagulantes*].

Atorvastatina no tuvo un efecto clínicamente significativo en el tiempo de protrombina cuando se administró a pacientes que recibían un tratamiento crónico con warfarina.

No se estudió el efecto de LIPTRUZET en el tiempo de protrombina.

Inductores del citocromo P450 3A4: la administración concomitante de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (p. ej., efavirenz, rifampicina) puede generar reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de rifampicina, se recomienda la coadministración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración retardada de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Antipirina: debido a que atorvastatina no afecta la farmacocinética de antipirina, no se prevén interacciones con otros fármacos metabolizados a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina disminuyeron un 25 % aproximadamente cuando se coadministraron colestipol y atorvastatina. No obstante, la reducción del C-LDL fue mayor cuando se coadministraron colestipol y atorvastatina que cuando se administró cada uno por separado.

Digoxina: cuando se coadministraron varias dosis de atorvastatina y digoxina, las concentraciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPTRUZET 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

plasmáticas de digoxina en estado estable aumentaron un 20 % aproximadamente. Se deben controlar correctamente los pacientes que toman digoxina.

Anticonceptivos orales: la coadministración de atorvastatina y anticonceptivos orales aumentó los valores del ABC para noretindrona y etinilestradiol en un 30 % y 20 % aproximadamente. Estos aumentos deben considerarse al seleccionar un anticonceptivo oral para una mujer que toma atorvastatina.

Amlodipino: en un estudio de interacción farmacológica realizado en sujetos sanos, la coadministración de atorvastatina 80 mg y amlodipino 10 mg generó un aumento del 18 % en la exposición a atorvastatina que no fue clínicamente significativo.

Niacina: el riesgo de efectos musculoesqueléticos puede mejorarse cuando LIPTRUZET se usa conjuntamente con niacina; debe considerarse una reducción de la dosis de LIPTRUZET en este caso [*consulte 4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 Miopatía/rabdomiólisis*].

Colchicina: se informaron casos de miopatía, que incluyen rabdomiólisis, al administrar atorvastatina junto con colchicina; se debe tener precaución cuando se receta LIPTRUZET con colchicina.

6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

6.1 Embarazo

LIPTRUZET está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. EL colesterol sérico y triglicéridos se incrementan en forma normal durante el embarazo. Los medicamentos para disminuir los lípidos no ofrecen beneficio durante el embarazo, porque el colesterol y sus derivados son necesarios para el desarrollo fetal normal.

La aterosclerosis es un proceso crónico y la suspensión de fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debería tener poco impacto en el resultado del tratamiento de hipercolesterolemia primaria a largo plazo.

LIPTRUZET debe administrarse a mujeres fértiles solo cuando estas pacientes tengan escasas posibilidades de concebir y a estas se les hayan informado los peligros potenciales. Si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, debe interrumpirse el tratamiento y se debe evaluar a la paciente para determinar el peligro potencial para el feto. [consulte 3. CONTRAINDICACIONES].

Ezetimiba

No hay datos clínicos disponibles sobre la exposición al fármaco durante el embarazo.

Cuando se administró ezetimiba junto con atorvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios de desarrollo embrionofetal en ratas preñadas. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas.

Atorvastatina

No existen estudios adecuados ni bien controlados del uso de atorvastatina en los que hayan participado embarazadas. Hay informes poco frecuentes de anomalías congénitas posteriormente a la exposición intrauterina a las estatinas. En una revisión de cerca de 100 embarazos con posible seguimiento en mujeres expuestas a otras estatinas, las incidencias de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales/mortinatos no excedieron el índice previsto en la población general. No obstante, este estudio solo pudo excluir un riesgo tres a cuatro veces mayor de anomalías congénitas en relación con la incidencia de base. En el 89 % de estos casos, el tratamiento farmacológico comenzó

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LIPTRUZET 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

antes del embarazo y se interrumpió durante el primer trimestre cuando se detectó el embarazo.

6.2 Lactancia

Estudios realizados en ratas demostraron que ezetimiba y atorvastatina se excretan en la leche. Se desconoce si ezetimiba o atorvastatina se excretan en la leche materna humana; por lo tanto, las mujeres que están amamantando no deben tomar LIPTRUZET.

6.3 Uso pediátrico

Hay datos insuficientes sobre el uso seguro y eficaz de LIPTRUZET en pacientes pediátricos.

7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR UN VEHÍCULO Y OPERAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir un vehículo y operar maquinaria. Sin embargo, se informaron ciertos efectos secundarios con LIPTRUZET que podrían afectar la capacidad de algunos pacientes para conducir un vehículo u operar maquinaria. Las respuestas de cada persona a LIPTRUZET podrían variar. [Consulte 8. REACCIONES ADVERSAS].

8. REACCIONES ADVERSAS

8.1 Experiencia en ensayos clínicos realizados en adultos

LIPTRUZET

Se estudió LIPTRUZET (o la coadministración de ezetimiba y atorvastatina equivalente a LIPTRUZET) en más de 2400 pacientes en 7 ensayos clínicos para determinar su seguridad. En general, LIPTRUZET tuvo una buena tolerancia.

Se informaron las siguientes experiencias adversas frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) relacionadas con el fármaco en pacientes que tomaron LIPTRUZET:

Infecciones e infestaciones:

Poco frecuentes: influenza

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: depresión, insomnio, trastorno del sueño

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: mareos, disgeusia, dolor de cabeza, parestesia

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: bradicardia sinusal

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LIPTRUZET 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Poco frecuentes: disnea

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: diarrea

Poco frecuentes: molestia abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, flatulencias, deposiciones frecuentes, gastritis, náuseas, molestia estomacal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: acné, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuentes: mialgia

Poco frecuentes: artralgia, dolor de espalda, fatiga muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en las extremidades

Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración:

Poco frecuentes: astenia, fatiga, malestar, edema

Investigaciones:

Poco frecuentes: aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la creatina cinasa (CK) en sangre, aumento de la gamma-glutamil transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, resultados anormales de las pruebas de la función hepática, aumento de peso

En ensayos clínicos controlados, la incidencia de las elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT o AST ≥ 3 veces el ULN, consecutivas) fue del 0,6 % en los pacientes tratados con LIPTRUZET. Estas elevaciones en las transaminasas fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis y regresaron a los niveles basales de manera espontánea o tras la suspensión del tratamiento. [Consulte 4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.2 Enzimas hepáticas].

Ninguno de los pacientes tratados con LIPTRUZET tuvo niveles de CK ≥ 10 veces el límite superior normal (ULN, siglas en inglés).

8.2 Experiencia poscomercialización y otra experiencia en ensayos clínicos

Se informaron las siguientes reacciones adversas adicionales en el uso poscomercialización de LIPTRUZET, en estudios clínicos o en el uso poscomercialización de ezetimiba o atorvastatina:

Infecciones e infestaciones: nasofaringitis

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, angioedema, erupción y urticaria

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, pérdida del apetito, hiperglucemia, hipoglucemia

Trastornos psiquiátricos: pesadillas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LIPTRUZET 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia

Hubo informes poscomercialización poco frecuentes de deterioro cognitivo (p. ej., pérdida de memoria, olvidos, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociado con el uso de las estatinas. Estos problemas cognitivos se informaron para todas las estatinas. Estos informes por lo general no son graves y son reversibles posteriormente a la suspensión de las estatinas, con tiempos variables hasta el inicio de los síntomas (de 1 día a años) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).

Trastornos oculares: visión borrosa**Trastornos del oído y del laberinto:** Tinnitus**Trastornos vasculares:** hipertensión**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:** tos, dolor faringolaríngeo, epistaxis **Trastornos****gastrointestinales:** pancreatitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos, vómitos**Trastornos hepato biliares:** hepatitis, colelitiasis, colecistitis, colestasis**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** alopecia, prurito, sarpullido de la piel, eritema multiforme**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** miopatía/rabdomiólisis [consulte 4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 Miopatía/rabdomiólisis], dolor de cuello, hinchazón articular

Hubo informes poco frecuentes de miopatía necrotizante mediada por el sistema inmune (*Immune-mediated Necrotizing Myopathy, IMNM*), una miopatía autoinmunitaria, asociada con el uso de estatinas. La IMNM se caracteriza por debilidad muscular proximal y nivel elevado de creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas; biopsia muscular que muestra miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejoría con agentes inmunosupresores [consulte 4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 Miopatía/rabdomiólisis].

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor de pecho, dolor, edema periférico, pirexia**Investigaciones:** resultado positivo para glóbulos blancos en la orina

Se informaron aumentos en los niveles de HbA1c y glucosa sérica en ayunas con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida atorvastatina.

9. SOBREDOSIS

LIPTRUZET

No se puede recomendar ningún tratamiento específico para una sobredosis de LIPTRUZET. En caso de sobredosis, deben emplearse medidas sintomáticas y de apoyo.

Ezetimiba

En estudios clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimiba a 15 sujetos sanos durante 14 días

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPTRUZET 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

como máximo, 40 mg/día a 18 pacientes con hiperlipidemia primaria durante 56 días como máximo y 40 mg/día a 27 pacientes con sitosterolemia homocigota durante 26 semanas generalmente fue bien tolerada.

Se informaron algunos casos de sobredosis; la mayoría no se asoció con experiencias adversas. Las experiencias adversas informadas no fueron graves.

Atorvastatina

Debido a la amplia unión del fármaco con las proteínas plasmáticas, no se prevé que la hemodiálisis mejore significativamente la depuración de atorvastatina.

10. FARMACOCLOGÍA CLÍNICA

10.1 Mecanismo de acción:

LIPTRUZET contiene ezetimiba y atorvastatina, dos reductores de lípidos con mecanismos de acción complementarios.

Ezetimiba

Reduce el colesterol sérico inhibiendo la absorción de éste en el intestino delgado. Se ha demostrado que el objetivo molecular de la ezetimiba es el transportador de esteroides Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que participa en la absorción intestinal de colesterol y fitoesteroides. Ezetimibe no tiene efecto clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de las vitaminas liposolubles A, D y E y no afectó la producción de la hormona esteroide adrenocortical.

Atorvastatina

En modelos animales, la atorvastatina disminuye los niveles plasmáticos de colesterol y lipoproteína inhibiendo la síntesis de HMG-CoA reductasa y colesterol en el hígado y aumentando el número de receptores de LDL hepáticos en la superficie celular, para aumentar la captación y el catabolismo del LDL; la atorvastatina también reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL.

10.2 Farmacocinética:

Absorción

Ezetimibe

Después de la administración oral, ezetimiba se absorbe y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico farmacológicamente activo (ezetimibe-glucurónido).

Atorvastatina

Después de la administración oral, la concentración plasmática máxima de atorvastatina ocurre dentro de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en forma proporcional a la dosis de atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es aproximadamente de un 14% y la disponibilidad sistémica de los inhibidores de la actividad de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente de un 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a la depuración pre-sistémica en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo hepático de primer paso. La concentración plasmática de atorvastatina es menor (aproximadamente el 30% para Cmax y AUC) al administrarla por la noche en comparación con la mañana. Sin embargo, la reducción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LIPTRUZET 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

de LDL-C es la misma independientemente del momento del día de administración del fármaco. LIPTRUZET puede ser administrado con o sin alimentos. [consulte 2. DOSIFICACION Y ADMINISTRACION].

Distribución

Ezetimibe

Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido se unen altamente (> 90%) a las proteínas plasmáticas.

Atorvastatina

El volumen de distribución de la atorvastatina es aproximadamente de 381 litros. Atorvastatina se une a proteínas plasmáticas $\geq 98\%$. La relación sangre/plasma de 0,25 aproximadamente, indica una pobre penetración del fármaco en los glóbulos rojos. Sobre la base de observaciones en ratas, es probable que la atorvastatina sea secretada en la leche humana [consulte 3. Contraindicaciones; 6. Uso en poblaciones específicas].

Metabolismo y excreción

Ezetimibe

Ezetimibe se metaboliza principalmente en el intestino delgado y el hígado a través de la conjugación con glucurónido, seguido de la excreción biliar y renal. Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido son los principales metabolitos detectados en plasma, constituyendo aproximadamente 10 a 20% y 80 a 90% del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como ezetimiba-glucurónido poseen una vida media de eliminación de aproximadamente 22 horas. Los perfiles de concentración plasmáticas en el tiempo muestran múltiples picos, lo que sugiere reciclaje enterohepático.

Después de la administración oral de ^{14}C -ezetimiba (20 mg) a sujetos humanos, la ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba-glucurónido) representó aproximadamente el 93% de la radiactividad total en plasma. Después de 48 horas, no se detectaron niveles de radiactividad en el plasma.

Aproximadamente el 78% y el 11% de la radiactividad administrada se recuperaron en las heces y en la orina, respectivamente, durante un periodo de recolección de 10 días. Ezetimiba fue el principal componente encontrado en las heces y representó el 69% de la dosis administrada, mientras que ezetimiba-glucurónido fue el principal componente encontrado en la orina y representó el 9% de la dosis administrada.

Atorvastatina

La atorvastatina se metaboliza extensamente a derivados orto-y parahidroxilados y diversos productos de beta-oxidación. La inhibición in vitro de la HMG-CoA reductasa por metabolitos orto-y parahidroxilados es equivalente a la de la atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibidora circulante de la HMG-CoA reductasa se atribuye a metabolitos activos. Los estudios in vitro sugieren la importancia del metabolismo de la atorvastatina por el citocromo P450 3A4, consistente con el aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en los seres humanos después de la coadministración con eritromicina, un conocido inhibidor de esta isozima [consulte 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES]. En los animales, el metabolito orto-hidroxi sufre glucuronidación adicional.

La atorvastatina y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis después del metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, atorvastatina parece no tener recirculación enterohepática. La vida media de eliminación de la atorvastatina en seres humanos es de aproximadamente 14 horas, pero la vida media de la actividad inhibidor de HMG-

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LIPTRUZET 10/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

CoA reductasa es de 20 a 30 horas, debido a la contribución de los metabolitos activos. Menos del 2% de la dosis de atorvastatina es recuperada en la orina, después de la administración oral.

11. COMPOSICIÓN

Principios activos

LIPTRUZET está disponible para uso oral como comprimidos que contienen 10 mg de ezetimiba y: 10,9 mg de calcio de atorvastatina, equivalente a 10 mg de atorvastatina (LIPTRUZET 10 mg/10 mg); 21,7 mg de calcio de atorvastatina, equivalente a 20 mg de atorvastatina (LIPTRUZET 10 mg/20 mg); 43,4 mg de calcio de atorvastatina, equivalente a 40 mg de atorvastatina (LIPTRUZET 10 mg/40 mg);

Ingredientes inactivos (lista de excipientes)

Cada comprimido recubierto de LIPTRUZET contiene los siguientes ingredientes inactivos:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Povidona

Lauril sulfato de sodio

Estearato de magnesio

Hiprolosa

Polisorbato

Carbonato de calcio

Dióxido de silicio coloidal

El recubrimiento contiene: hipromelosa, macrogol/ dióxido de titanio y talco.

Almacenamiento

Almacenar a no más de 30