

Industria Argentina
LIPAREX DUO 10/10 - 20/10 ATORVASTATINA 10 mg - 20 mg Comprimidos recubiertos - Administración vía oral EZETIMIBA 10 mg Comprimidos - Administración vía oral VENTA BAJO RECETA

FÓRMULAS

ATORVASTATINA 10/20. Cada comprimido recubierto contiene: Atorvastatina 10 mg o Atorvastatina 20 mg (como atorvastatina cálcica trihidrato). Excipientes: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa, lactosa. EZETIMIBA 10. Cada comprimido de contiene: Ezetimiba 10 mg. Excipientes: laurilsulfato de sodio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, lactosa, povidona, crospovidona.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Hipercolesterolemia

LIPAREX DUO está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción de niveles elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apoproteína B y triglicéridos en adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta) (correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson), cuando la respuesta obtenida con la dieta u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH)

LIPAREX DUO también está indicado para reducir el colesterol total y colesterol LDL en adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

Prevención de acontecimientos cardiovasculares en adultos considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El colesterol plasmático se deriva de la absorción intestinal y de la síntesis endógena. LIPAREX DUO contiene ezetimiba y atorvastatina, dos compuestos hipolipmiantes con mecanismos de acción complementarios. LIPAREX DUO reduce las cifras elevadas de colesterol total (C-total), C-LDL, apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-no HDL) y aumenta el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) a través de la doble inhibición de la absorción y la síntesis del colesterol. **Atorvastatina**: es un inhibidor competitivo selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esterolés, incluido el colesterol. En el hígado, los triglicéridos y el colesterol se incorporan a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y se liberan al plasma para su distribución a los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y se catabolizan fundamentalmente a través del receptor de alta afinidad para las LDL (receptor de LDL).

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

Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas de LDL. Atorvastatina produce un incremento profundo y sostenido de la actividad del receptor de LDL que se añade a un cambio beneficioso en la calidad de las partículas de LDL circulantes. Atorvastatina es eficaz a la hora de reducir el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, una población que habitualmente no ha respondido a los medicamentos hipolipemiantes. En un estudio publicado de dosis respuesta, se ha observado que atorvastatina reduce las concentraciones de C-total (30%-46%), C-LDL (41%-61%), apolipoproteína B (34%-50%) y triglicéridos (14%-33%), al tiempo que produce aumentos variables de C-HDL y apolipoproteína A1. Estos resultados son aplicables a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, formas no familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mixta, incluidos los pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente.

Se ha demostrado que las reducciones en el colesterol total, colesterol LDL y apoproteína B reducen el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular.

Ezetimiba: inhibe la absorción intestinal del colesterol. Ezetimiba es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que difiere del de otras clases de reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fibrótico y estanoles vegetales). La diana molecular de ezetimiba es el transportador de esteroles, 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 del colesterol, dando lugar a una disminución del transporte de colesterol intestinal al hígado; las estatinas reducen la síntesis del colesterol en el hígado y al unirse estos mecanismos diferentes se produce una reducción complementaria del colesterol. En un ensayo clínico de 2 semanas de duración en 18 pacientes con hipercolesterolemia, ezetimiba inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54%, en comparación con placebo.

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

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

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

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

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

Distribución

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

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

Metabolismo y biotransformación

Atorvastatina. Atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4 a derivados orto- y parahidroxiados y a diversos productos de la beta-oxidación. Además de utilizar otras rutas metabólicas, estos productos se metabolizan posteriormente por glucuronidación. *In vitro*, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por parte de los metabolitos orto- y parahidroxiados 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.

Ezetimiba. Ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y el hígado mediante conjugación glucurónida (una reacción de fase II) con posterior excreción biliar. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco detectados en el plasma, los cuales constituyen aproximadamente del 10 al 20% y un 11% de el 80 al 90% del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma con evidencia de una importante circulación enterohepática. La semivida de ezetimiba y ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación

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

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.

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

Datos de farmacocinética/farmacodinamia(s) - Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Atorvastatina. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son mayores en los sujetos ancianos sanos que en los adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos fueron comparables a los observados en las poblaciones de pacientes más jóvenes.

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

Población pediátrica

Atorvastatina. En un estudio abierto de 8 semanas publicado, pacientes pediátricos (de edades comprendidas entre 6 y 17 años) en el estadio 1 de Tanner (n = 15) y en el estadio 2 de Tanner (n = 24) con hipercolesterolemia familiar heterocigota y una concentración basal de C-LDL ≥4 mmol/l fueron tratados con comprimidos masticables de 5 o 10 mg de atorvastatina o comprimidos recubiertos con película de 10 o 20 mg de atorvastatina una vez al día, respectivamente. El peso corporal fue la única covariable significativa en el modelo farmacocinético poblacional de atorvastatina. El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en los pacientes pediátricos fue similar al de los adultos cuando se extrapoló alométricamente por peso corporal. Se observaron disminuciones sistémicas de C-LDL y CT dentro del intervalo de las exposiciones a atorvastatina y o- hidroxiatorvastatina.

Ezetimiba. La farmacocinética de ezetimiba es similar entre niños ≥6 años y en 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 HoFH, HeFH o sitosterolemia.

Sexo

Las concentraciones de atorvastatina y sus metabolitos activos en mujeres difieren de las de los hombres (aproximadamente la C_{max} es un 20% mayor y la AUC un 10% inferior, en mujeres). Estas diferencias entre hombres y mujeres no fueron clínicamente significativas, ni produjeron diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos.

Insuficiencia renal

Atorvastatina. La enfermedad renal no afecta ni a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos ni a sus efectos sobre los lípidos.

Ezetimiba. Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con enfermedad renal grave (n = 8; CrCl media <30 ml/min/1,73 m²), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces, en comparación con sujetos sanos (n = 9). Un paciente adicional del estudio (al que se ha habia realizado un trasplante renal y que recibía múltiples medicamentos, incluida ciclosporina) mostró una exposición a ezetimiba total 12 veces mayor.

Insuficiencia hepática

Atorvastatina. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos se encuentran notablemente incrementadas (aproximadamente 16 veces la C_{max} y 11 veces el AUC) en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica (Child-Pugh B).

Ezetimiba. Después de una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el AUC medio de ezetimiba total aumentó en aproximadamente 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5 o 6), en comparación con los sujetos sanos. En un estudio publicado de dosis múltiples durante 14 días (10 mg al día) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh 7 a 9), el AUC medio de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No es preciso realizar ajuste de la

dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Debido a los efectos desconocidos de un aumento de exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child-Pugh >9), no se recomienda el uso de ezetimiba en estos pacientes (ver las secciones Posología y Advertencias y precauciones especiales de empleo de empleo).

Polimorfismo de SLC01B1

Atorvastatina. La absorción hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyendo atorvastatina, implica al transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo SLOC1B1 existe el riesgo de un aumento en la exposición a atorvastatina, que puede llevar a un riesgo aumentado de rabdomiolisis (ver sección 4.4). El polimorfismo en el gen que codifica el OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC) está asociado con una exposición a atorvastatina 2,4-veces superior (AUC) que en individuos sin esta variante genotípica (c.521TT). También es posible una absorción genéticamente alterada de atorvastatina en estos pacientes. Se desconocen las posibles consecuencias.

Datos preclínicos de seguridad

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

Ezetimiba. 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 coledolitias 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 teratogéna 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Antes de tomar LIPAREX DUO, el paciente debe haber llevado a cabo una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento con LIPAREX DUO.

La dosis debe individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no familiar) y dislipemia mixta (Fredrickson) tipos IIa y IIb)

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de atorvastatina y 10 mg de Ezetimiba una vez al día.

LIPAREX DUO debe ser administrado en una sola toma diaria en cualquier momento del día, antes o después de la comida. El comprimido de atorvastatina y el de ezetimiba deben ingerirse en la misma toma. Una dosis de LIPAREX DUO está compuesta por un comprimido de atorvastatina y uno de ezetimiba.

El tratamiento debe adecuarse a la respuesta individual y al objetivo terapéutico. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas.

La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

En estos casos, LIPAREX DUO se utiliza como tratamiento adjunto a otros para disminuir la concentración plasmática de lípidos (ejemplo, aféresis de LDL) o cuando éstos no pudieran utilizarse o no estuvieran disponibles.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

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

El paciente debe haber iniciado con anterioridad una dieta hipolipemiente adecuada, que debe mantener durante el tratamiento con LIPAREX DUO.

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

Los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa ajuste de dosis en pacientes ancianos (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

LIPAREX DUO se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas). LIPAREX DUO está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección Contraindicaciones).

Edad avanzada

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LIPAREX DUO en niños (ver sección Propiedades farmacocinéticas). No se dispone de datos.

Hipercolesterolemia

El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser re-evaluados de forma periódica para verificar su progreso. Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis.

Coadministración con otros medicamentos

La administración de LIPAREX DUO debe producirse ≥2 horas antes o ≥4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos).

Modo de administración

LIPAREX DUO se administra por vía oral.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en las fórmulas;
- embarazo y lactancia;
- mujeres potencialmente fértiles que no utilicen un método anticonceptivo adecuado (ver sección Fertilidad, Embarazo y Lactancia);
- pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas séricas que superen en 3 veces el límite superior de normalidad (LSN);
- pacientes tratados con los antivirales para la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Insuficiencia hepática

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta(s) anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de LIPAREX DUO (ver sección Reacciones adversas).

LIPAREX DUO debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL)

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento (ver sección Propiedades farmacológicas).

Efectos en el músculo esquelético. Miopatía/rabdomiolisis

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miostitis y miopatía que pueden progresar a rabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatinínasa (CK) (>10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que puede producir insuficiencia renal.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrosante inmunomediada (NMIM) durante o tras el tratamiento con algunas estatinas. La NMIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinínasa en el suero, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas, anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa positivos y mejora con inmunodepresores.

En la experiencia poscomercialización con ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiolisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiolisis estaban tomando una estatina concomitantemente con ezetimiba. Sin embargo, se ha comunicado muy raramente rabdomiolisis 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 rabdomiolisis.

Antes del tratamiento

LIPAREX DUO debe prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición a la rabdomiolisis. Antes del inicio del tratamiento, se deberá medir el nivel de CK en las siguientes situaciones:

- insuficiencia renal;
- hipotiroidismo;
- antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios;
- antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato;
- antecedentes de enfermedad hepática y/o en caso de consumo excesivo de alcohol;
- en pacientes de edad avanzada (>70 años), se deberá valorar la necesidad de realizar esta medición, de acuerdo con la presencia de otros factores de predisposición a la rabdomiolisis;
- situaciones en las que se pueda producir un aumento de sus concentraciones plasmáticas, como interacciones (ver sección Interacción con otros medicamentos) y poblaciones especiales, incluidas subpoblaciones genéticas (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente.

Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (>5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Medición de la creatinínasa

Los niveles de creatinínasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (>5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Durante el tratamiento

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar;
- si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (>5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir;
- en los casos en los que los síntomas sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados ≤5 veces el valor máximo de normalidad;
- si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente;
- debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (>10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rabdomiolisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estirpentoil, ketconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inhibidores de la proteasa del VIH incluidos ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado por el uso concomitante

de gemfibrozil y otros derivados del ácido fibrótico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

El riesgo de miopatía y/o rabdomiolisis puede incrementarse con la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, atorvastatina) y daptomicina (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Debe considerarse la suspensión temporal del tratamiento con LIPAREX DUO en pacientes que estén tomando daptomicina, a menos que los beneficios de la administración concomitante superen los riesgos. Si no es posible evitar la administración concomitante, los niveles de creatina ínasa (CK) deben medirse entre 2 y 3 veces por semana, y se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier signo o sintoma de miopatía.

Atorvastatina no se debe administrar concomitantemente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días siguientes a la suspensión del tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico en combinación con estatinas (ver

medicamento se administró por separado.

Ácido fusídico: el riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatínas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de atorvastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Ver también sección Advertencias y precauciones especiales de empleo.

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 LIPAREX DUO en pacientes que tomen daptomicina, a menos que los beneficios de la administración conjunta compensen el riesgo (ver sección Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Boceprevir: la exposición a atorvastatina se vio incrementada cuando se administró junto con boceprevir. Cuando sea necesaria su coadministración con LIPAREX DUO, se deberá considerar comenzar el tratamiento con la menor dosis posible de LIPAREX DUO, aumentándola hasta obtener el efecto clínico deseado, al tiempo que se vigila la seguridad del paciente, y sin que se supere una dosis diaria de ezetimiba 10/atorvastatina 20 mg. En el caso de los pacientes en tratamiento actual con LIPAREX DUO, la dosis de LIPAREX DUO no deberá sobrepasar una dosis diaria de ezetimiba 10/atorvastatina 20 mg durante su administración conjunta con boceprevir.

Ezetimiba

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

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

Ciclosporina: en un estudio realizado con ocho pacientes a los que se había realizado un trasplante renal, que tenían un aclaramiento de creatinina de >50 ml/min y que tomaban una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba aumentó 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC medio de ezetimiba total en comparación con una población control sana, que estaba recibiendo sólo ezetimiba, de otro estudio (n=17). En un estudio diferente, en un paciente trasplantado renal con insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, se demostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total comparada con controles concurrentes que estaban recibiendo ezetimiba sola. En un estudio cruzado de dos períodos, en doce individuos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7 provocó un aumento medio del 15% en el AUC de ciclosporina (intervalo de descenso del 10% hasta un aumento del 51%) comparado con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de ezetimiba coadministrada en la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Se deberá tener precaución al iniciar el tratamiento con LIPAREX DUO en el caso de tratamiento con ciclosporina. Se deberán monitorizar las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciban LIPAREX DUO y ciclosporina (ver sección Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Fibratos: la administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumentó las concentraciones de ezetimiba total aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente. Aunque estos incrementos no se consideran clínicamente significativos, no se recomienda la administración conjunta de LIPAREX DUO y fibratos (ver sección Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Efectos sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Atorvastatina

Digoxina: cuando se coadministraron dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, la concentración de digoxina en el estado de equilibrio aumentó levemente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.

Anticonceptivos orales: la administración conjunta de atorvastatina y un anticonceptivo oral produjo un incremento de las concentraciones plasmáticas de noretisterona y etinilestradiol.

Warfarina: en un estudio clínico con pacientes tratados de manera crónica con warfarina, la administración conjunta de 80 mg al día de atorvastatina y warfarina produjo un leve descenso de unos 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los 4 primeros días de administración, volviéndose a alcanzar valores normales a los 15 días de iniciado el tratamiento con atorvastatina. A pesar de que únicamente se han notificado casos muy excepcionales de interacciones con anticoagulantes clínicamente significativas, se deberá determinar el tiempo de protrombina antes del inicio del tratamiento con LIPAREX DUO 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 LIPAREX DUO 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.

Ezetimiba

En estudios preclínicos, se ha demostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimiba y fármacos que se conoce son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la N- acetiltransferasa.

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

Tabla 1. Efecto de los medicamentos coadministrados sobre la farmacocinética de atorvastatina.			
Medicamento coadministrado y régimen de administración	Atorvastatina		LIPAREX DUO (Atorvastatina-Ezetimiba)
	Dosis	Cambios en el AUC*	
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días 14 a 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	† 9,4 veces	En los casos en los que sea necesaria la coadministración con LIPAREX DUO, no superar la dosis de 10/10 mg al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg QD durante 28 días	† 8,7 veces	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg QD durante 4 días	† 5,9 veces	En los casos en los que sea necesaria la coadministración con LIPAREX DUO, se recomienda el uso de dosis de mantenimiento inferiores. A dosis de LIPAREX DUO que superen 10/20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Claritromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg QD durante 8 días	† 4,4 veces	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir 300 mg BID desde los días 5-7, aumento de la dosis a 400 mg BID el día 8), días 5- 18, 30 min. tras la administración de atorvastatina	40 mg QD durante 4 días	† 3,9 veces	En los casos en los que sea necesaria la coadministración con LIPAREX DUO, se recomienda el uso de dosis de mantenimiento de LIPAREX DUO inferiores. A dosis que superen 10/40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg QD durante 4 días	† 3,3 veces	
Itraconazol 200 mg QD, 4 días	40 mg DU	† 3,3 veces	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 4 días	† 2,5 veces	
Fosamprenavir 1.400 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 4 días	† 2,3 veces	
Nelfinavir 1.250 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 28 días	† 1,7 veces^	Sin recomendaciones específicas.
Jugo de pomelo, 240 ml QD *	40 mg DU	† 37%	No se recomienda la toma simultánea de grandes cantidades de jugo de pomelo y LIPAREX DUO.
Diltiazem 240 mg QD, 28 días	40 mg DU	† 51%	Tras el inicio del tratamiento o después del ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda la monitorización clínica adecuada de estos pacientes.
Entromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg DU	† 51%^	Se recomienda el uso de una dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg DU	† 18%	Sin recomendaciones específicas.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg QD durante 4 semanas	↓ inferior al 1%^	Sin recomendaciones específicas.
Suspensión de antiácidos que contienen hidróxidos de magnesio y aluminio, 30 ml QID, 2 semanas	10 mg QD durante 4 semanas	↓ 35%^	Sin recomendaciones específicas.
Efavirenz 600 mg QD, 14 días	10 mg durante 3 días	↓ 41%	Sin recomendaciones específicas.
Rifampicina 600 mg QD, 7 días (coadministrada)	40 mg DU	† 30%	Si no se pudo evitar la coadministración, se recomienda la administración simultánea de LIPAREX DUO y rifampicina, junto con monitorización clínica.
Rifampicina 600 mg QD, 5 días (dosis separadas)	40 mg DU	↓ 80%	
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg DU	† 35%	No recomendado.
Fenofibrato 160 mg QD, 7 días	40 mg DU	† 3%	No recomendado.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg DU	† 2,3 veces	Se recomienda el uso de una dosis inicial menor, así como la monitorización clínica de estos pacientes. La administración de LIPAREX DUO no deberá superar una dosis diaria de 10/20 mg durante la coadministración con boceprevir.
Elbasvir 50 mg QD/ Grazoprevir 200 mg QD, 13 días	10 mg DU	† 1,94 veces	Durante la coadministración con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir, la dosis de LIPAREX DUO no debe exceder de una dosis de 10/20 mg al día.
Glecaprevir 400 mg QD/ Pibrentasvir 120 mg QD, 7 días	10 mg QD durante 7 días	† 8,3 veces	Está contraindicada la coadministración con medicamentos que contengan glecaprevir o pibrentasvir (ver sección 4.3).
* Los datos facilitados como un cambio de x veces representan un cociente directo entre la coadministración y la administración de atorvastatina en monoterapia (es decir, 1 vez = sin cambio). Los datos facilitados como cambio porcentual (%) representan la diferencia en % con respecto a atorvastatina sola (es decir, 0% = sin cambio). ^ Ver secciones 4.4 y 4.5 para consultar su relevancia clínica. * Contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP3A4. La toma de un vaso de 240 ml de jugo de pomelo también tuvo como consecuencia una disminución del AUC del 20,4% en el caso del metabolito activo orihitroxilo. La ingesta de grandes cantidades de jugo de pomelo (más de 1,2 l al día durante 5 días) supuso un aumento de 2,5 veces del AUC de atorvastatina y del producto activo (atorvastatina y sus metabolitos). ^ Actividad equivalente total de atorvastatina. El aumento se indica como "†" y el descenso como "↓". QD = una vez al día; DU = dosis única; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día.			

Tabla 2. Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma conjunta.			
Régimen de administración de atorvastatina	Medicamento coadministrado		LIPAREX DUO (Atorvastatina-Ezetimiba)
	Medicamento/ Dosis (mg)	Cambios en el AUC*	
80 mg QD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg QD, 20 días	† 15%	Los pacientes que tomen digoxina deberán ser monitorizados adecuadamente.
40 mg QD durante 22 días	Anticonceptivos orales QD, 2 meses -noretisterona 1 mg -etinilestradiol 35 µg	† 28% † 19%	Sin recomendaciones específicas.
80 mg QD durante 15 días	* Fenazona, 600 mg DU	† 3%	Sin recomendaciones específicas.
10 mg QD durante 4 días	Fosamprenavir 1.400 mg BID, 14 días	↓ 27%	Sin recomendaciones específicas.
* Los datos facilitados como cambio porcentual (%) representan la diferencia en % con respecto a atorvastatina sola (es decir, 0% = sin cambio). * La coadministración de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró un efecto pequeño, o indetectable, sobre el aclaramiento de fenazona. El aumento se indica como "†" y el descenso como "↓". QD = una vez al día; DU = dosis única; BID = dos veces al día.			

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres potencialmente fértiles

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (ver sección Contraindicaciones).

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. **LIPAREX DUO está contraindicado durante el embarazo** (ver sección Contraindicaciones). No se dispone de datos clínicos sobre el uso de LIPAREX DUO durante el embarazo. No se debe utilizar LIPAREX DUO en mujeres que están embarazadas, están intentando quedar embarazadas o sospechan que están embarazadas. El tratamiento con LIPAREX DUO debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada (ver sección 4.3).

La administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina en ratas gestantes indicó que había un aumento relacionado con la combinación en estudio en el cambio del esqueleto "reducción de la osificación de las esterneras" en el grupo tratado con una dosis alta de ezetimiba/atorvastatina. Este hecho podría estar relacionado con la disminución observada en los pesos corporales de los fetos. En conejas gestantes se observó una baja incidencia de deformidades esqueléticas (esterneras fusionadas, vértebras caudales fusionadas y variación asimétrica de las esterneras).

Atorvastatina. No se ha establecido la seguridad de atorvastatina en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Se ha informado raramente de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). El tratamiento materno con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, precursor en la biosíntesis del colesterol.

Ezetimiba. 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 (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Lactancia

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

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con LIPAREX DUO.

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

LIPAREX DUO 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

Resumen del perfil de seguridad

La coadministración de ezetimiba y atorvastatina equivalente se ha evaluado con respecto a la seguridad en más de 2.400 pacientes en 7 ensayos clínicos publicados.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos publicados en la coadministración de ezetimiba y atorvastatina, ezetimiba, atorvastatina o notificadas en el uso poscomercialización de ezetimiba o atorvastatina se incluyen en la Tabla 3. 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).

Tabla 3.			
Sistema de clasificación de órganos	LIPAREX DUO ATORVASTATINA en monoterapia	LIPAREX DUO EZETIMIBA en monoterapia	LIPAREX DUO Atorvastatina + Ezetimiba
Trastornos cardíacos			
Poco frecuente			Bradicardia sinusal
Trastornos psiquiátricos			
Poco frecuente	Pesadillas, insomnio	Mareo, disgeusia, cefalea, parestesia	Depresión, insomnio, trastornos del sueño
No conocida		Depresión	Pesadillas
Trastornos del sistema nervioso			
Frecuente	Cefalea	Dolor de cabeza	
Poco frecuente	Mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia	Parestesia	
Raro	Neuropatía periférica		
No conocida		Mareo; parestesia	Hipoestesia, amnesia, neuropatía periférica, miastenia grave
Trastornos oculares			
Poco frecuente	Visión borrosa		
Rara	Alteración visual		
No conocida			Visión borrosa, deterioro visual, miastenia ocular
Trastornos del oído y del laberinto			
Poco frecuente	Acúfenos		
Muy raros	Pérdida de audición		
No conocida			Acúfenos, pérdida de audición
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Frecuente	Dolor faringolaríngeo, epistaxis		
Poco frecuentes		Tos	Disnea
No conocida		Disnea	Tos, dolor faringo-laríngeo, epistaxis
Trastornos gastrointestinales			
Frecuentes	Estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea.	Dolor abdominal, diarrea, flatulencia	Diarrea
Poco frecuentes	Vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis	Dispepsia, enfermedad de reflujo gastrointestinal, náuseas, sequedad de boca, gastritis	Molestia abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, defecación frecuente, gastritis, náuseas, molestias en el estómago
No conocida		Pancreatitis, estreñimiento	Pancreatitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos, vómitos, boca seca
Trastornos hepatobiliares			
Poco frecuente	Hepatitis		
Raras	Colestasis		
Muy raras	Insuficiencia hepática		
No conocida		Hepatitis, colelitiasis, colecistitis	Hepatitis, colelitiasis, colelitiasis, colecistitis, colestasis, insuficiencia hepática mortal y no mortal
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo			
Poco frecuente	Urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia	Prurito, rash, urticaria	Acné, urticaria
Rara	Edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, reacción linfoide por fármaco		
No conocida		Eritema multiforme	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, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda	Mialgia	Mialgia
Poco frecuente	Dolor de cuello, fatiga muscular	Artralgia, espasmos musculares, dolor del cuello, dolor de espalda, debilidad muscular, dolor en una extremidad	Artralgia, dolor de espalda, fatiga muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en una extremidad
Raras	Miopatía, miositis, rabdomiólisis, tendinopatía a veces complicada con ruptura		
No conocida		Mialgia, miopatía/rabdomiólisis (ver sección Advertencias y precauciones)	Miopatía/rabdomiólisis, rotura muscular, tendinopatía, en ocasiones complicada por una rotura, dolor de cuello, hinchazón articular, miositis, síndrome tipo lupus, miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección Advertencias y precauciones)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Muy raros	Ginecomastia		Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Frecuentes		Fatiga	
Poco frecuentes	Malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia	Dolor en el pecho, dolor	Astenia, fatiga, malestar general, edema
No conocida		Astenia	Dolor torácico, dolor, edema periférico, pirexia
Exploraciones complementarias			
Frecuente	Test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre	Aumento de la ALT y/o AST	
Poco frecuente	Test de glóbulos blancos en orina positivo	Aumento de la ALT y/o AST, aumento de la CPK, aumento de la gamma-glutamilttransferasa; análisis de función hepática alterado, astenia, edema periférico	Aumento de la ALT y/o AST, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la CK, aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de las enzimas hepáticas, prueba de función hepática anormal, aumento de peso
No conocida			Leucocitos en orina positivos

Valores de laboratorio

La incidencia de elevaciones clínicamente importantes en las transaminasas séricas (ALT y/o AST **†** 3 veces LSN, consecutivas) fue del 0,6% para los pacientes tratados con atorvastatina y ezetimiba. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y volvieron a los valores basales espontáneamente o después de discontinuar el tratamiento (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo especiales de empleo). 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 (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo);
- 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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I. al teléfono (011) 4981-5444/4981- 5544 o vía-mail: farmacovigilancia@finadiet.com.ar** También alternativamente puede comunicarlos directamente llamando a **ANMAT responde 0800-333-1234** o en internet en la página**https://www.argentina.gob.ar/annat/regulados/sistema-nacional-de- farmacovigilancia**.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosis de ezetimiba, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde, tel. (011) 4300-2115/4362-6063.

Hospital Nacional A. Posadas, Tel. (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Sor María Ludovica (La Plata), tel. (0221) 451-5555.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco, preferentemente entre 15°C y 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica. No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

PRESENTACIONES

LIPAREX DUO 10/10

Cada envase por 60 contiene 3 blísters de atorvastatina 10 mg comprimidos recubiertos y 3 blísters de ezetimiba 10 mg comprimidos, con información para pacientes.

LIPAREX DUO 20/10

Cada envase por 60 contiene 3 blísters de atorvastatina 20 mg comprimidos recubiertos y 3 blísters de ezetimiba 10 mg comprimidos, con información para pacientes.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No 46.744 (Atorvastatina) + Certificado No 52.689 (Ezetimiba).

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v03/Mar25, autorizado por Disposición ANMAT N° DI-2025-6728-APN-ANMAT#MS (11sep2025).