



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **9047**

BUENOS AIRES, **10 AGO 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007797-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada COLMIBE / EZETIMIBE - ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EZETIMIBE 10 mg - ATORVASTATINA 10 mg; EZETIMIBE 10 mg - ATORVASTATINA 20 mg; EZETIMIBE 10 mg - ATORVASTATINA 40 mg; aprobada por Certificado Nº 53.730.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

VP  
L7



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°  
**9047**

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada COLMIBE / EZETIMIBE - ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EZETIMIBE 10 mg - ATORVASTATINA 10 mg; EZETIMIBE 10 mg - ATORVASTATINA 20 mg; EZETIMIBE 10 mg - ATORVASTATINA 40 mg; aprobada por Certificado N° 53.730 y Disposición N° 1956/07, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 41 a 121.

LP  
57



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **9047**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1986/07 los prospectos autorizados por las fojas 41 a 67, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.730 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007797-16-2

DISPOSICIÓN N°

Jfs

**9047**

  
Dr. ROBERTO LEPE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**9047** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.730 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: COLMIBE / EZETIMIBE - ATORVASTATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, EZETIMIBE 10 mg - ATORVASTATINA 10 mg; EZETIMIBE 10 mg - ATORVASTATINA 20 mg; EZETIMIBE 10 mg - ATORVASTATINA 40 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1956/07.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008561-05-8.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 7016/13.	Prospectos de fs. 41 a 121, corresponde desglosar de fs. 41 a 67.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

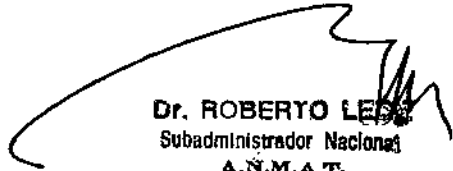
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización N°  
53.730 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **10 AGO 2016**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-007797-16-2

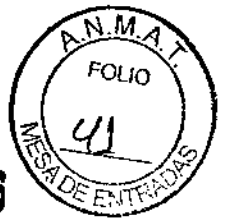
DISPOSICIÓN N°

Jfs

**9047**

  
Dr. ROBERTO LEDESMA  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

9047



**PROYECTO DE PROSPECTO**

10 AGO 2016

**COLMIBE**

**EZETIMIBE 10 mg – ATORVASTATINA 10 mg, Comprimidos**  
**EZETIMIBE 10 mg – ATORVASTATINA 20 mg, Comprimidos**  
**EZETIMIBE 10 mg – ATORVASTATINA 40 mg, Comprimidos**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta**

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

*Cada comprimido de Ezetimibe 10 mg – Atorvastatina 10 mg, contiene:*

Atorvastatina cálcica	10,340 mg
(Equivalente a atorvastatina	10,000 mg)
Ezetimibe	10,000 mg
Lactosa	103,160 mg
Lauril sulfato de sodio	1,500 mg
Croscarmelosa sódica	3,000 mg
Almidón glicolato sódico	1,500 mg
Dióxido silicio coloidal	2,000 mg
Celulosa microcristalina	12,500 mg
Povidona K30	4,500 mg
Estearil fumarato sódico	1,500 mg

*Cada comprimido de Ezetimibe 10 mg – Atorvastatina 20 mg, contiene:*

Atorvastatina cálcica	20,680 mg
(Equivalente a atorvastatina	20,000 mg)
Ezetimibe	10,000 mg
Lactosa	216,320 mg
Lauril sulfato de sodio	3,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,000 mg
Almidón glicolato sódico	3,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,000 mg
Celulosa microcristalina	25,000 mg
Povidona K30	9,000 mg
Estearil fumarato sódico	3,000 mg

**Cada comprimido de Ezetimibe 10 mg – Atorvastatina 40 mg, contiene:**

Atorvastatina cálcica trihidrato	43,300 mg
(Equivalente a atorvastatina)	40,000 mg)
Ezetimibe	10,000 mg
Lactosa	192,200 mg
Lauril sulfato de sodio	3,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,000 mg
Almidón glicolato sódico	3,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	4,000 mg
Celulosa microcristalina	25,000 mg
Povidona K30	9,000 mg
Estearil fumarato sódico	4,500 mg

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Agentes modificadores de lípidos.

Código ATC Ezetimibe: C10AX09. Otros agentes modificadores de lípidos.

Código ATC Atorvastatina: C10AA05. Inhibidores de la HMG CoA reductasa.

### **INDICACIONES:**

#### ***Hipercolesterolemia Primaria***

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

### **FARMACOLOGÍA:**

#### ***Ezetimibe***

Ezetimibe pertenece a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Ezetimibe es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes

hipocolesterolemiantes (por ejemplo, estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fibrico y estanoles de origen vegetal). El blanco molecular de ezetimibe es el transportador de esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.

Ezetimibe se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y estos diferentes mecanismos juntos proporcionan una reducción complementaria del colesterol.

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimibe para inhibir la absorción de colesterol. Ezetimibe inhibió la absorción de [<sup>14</sup>C]-colesterol sin efecto sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL. No ha sido todavía demostrado un efecto beneficioso de ezetimibe sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

### ***Atorvastatina***

Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol.

En el hígado, los triglicéridos y el colesterol se incorporan a la VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y se liberan a la sangre para su distribución en los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se originan a partir de las VLDL y se catabolizan principalmente a través del receptor con elevada afinidad para las LDL.

Atorvastatina reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y los niveles de lipoproteínas inhibiendo la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol en el hígado. Atorvastatina también aumenta el número de receptores hepáticos para LDL en la superficie de las células hepáticas, dando lugar a un incremento de la absorción y catabolismo de las LDL.



Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL. Atorvastatina produce un profundo y sostenido aumento en la actividad de los receptores para LDL, junto con una modificación beneficiosa en la calidad de las partículas LDL circulantes.

Atorvastatina reduce significativamente el colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que no ha respondido habitualmente al tratamiento médico hipolipemiante.

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

### FARMACOCINÉTICA:

#### *Ezetimibe*

Absorción: Tras su administración oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (ezetimibe-glucurónido). La media de las concentraciones máximas plasmáticas ( $C_{max}$ ) tiene lugar entre 1 y 2 horas en el caso de ezetimibe-glucurónido y entre 4 y 12 horas en el caso de ezetimibe. No pudo determinarse la biodisponibilidad absoluta de ezetimibe, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos adecuados para inyección.

La administración concomitante de alimentos (comidas con/sin alto contenido en grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimibe en su administración en forma de comprimidos de 10 mg. Ezetimibe puede administrarse con o sin alimentos.

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

Biotransformación: Ezetimibe se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónidos (una reacción de fase II), con excreción biliar posterior. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I).

Ezetimibe y el complejo ezetimibe-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en plasma,

representando aproximadamente del 10 al 20 % y del 80 al 90 % del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimibe como el complejo ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una importante recirculación enterohepática. La semivida de ezetimibe y del complejo ezetimibe-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación: Tras la administración oral de ezetimibe marcado con C<sup>14</sup> (20 mg) a voluntarios, ezetimibe total supuso aproximadamente el 93 % de la radiactividad total en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radiactividad administrada se recuperaron en heces y orina, respectivamente, a lo largo de los 10 días del periodo de recogida de muestras. A las 48 horas ya no había niveles de radiactividad detectables en plasma.

Poblaciones especiales:

- **Pacientes pediátricos:** La absorción y el metabolismo de ezetimibe son similares en niños y adolescentes (10 a 18 años) y adultos. Con respecto a ezetimibe total, no hay diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 10 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HFHo, HFH o sitosterolemia.

- **Ancianos:** Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son unas dos veces más altas en las personas de edad avanzada ( $\geq 65$  años) que en las jóvenes (18 a 45 años). Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los sujetos de edad avanzada y en los jóvenes tratados con ezetimibe. Por tanto, no se precisan ajustes de dosis en ancianos.

- **Insuficiencia hepática** Tras una dosis única de 10 mg de ezetimibe, el valor medio del AUC de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child Pugh de 5 ó 6) en comparación con los sujetos sanos. En un estudio en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child Pugh de 7 a 9) con administración repetida durante 14 días (10 mg al día), el valor medio del AUC de ezetimibe total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. No se precisan ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child Pugh  $> 9$ ), no se recomienda ezetimibe en estos pacientes.

- **Insuficiencia renal:** Tras la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimibe en pacientes con enfermedad renal grave (n=8; CrCl medio  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el valor medio del AUC de ezetimibe total aumentó

aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n=9). No se consideró que este resultado fuera clínicamente importante. No se precisaron ajustes de dosis en los pacientes con afectación renal.

En este estudio, otro paciente (sometido a trasplante renal y en tratamiento con múltiples medicamentos, entre ellos ciclosporina) presentó un aumento de la exposición a ezetimibe total de 12 veces.

- Sexo: Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son ligeramente más altas (aproximadamente 20 %) en las mujeres que en los hombres. Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los hombres y las mujeres tratados con ezetimibe. Por tanto, no se necesita ajustes de dosis en función del sexo.

### ***Atorvastatina***

**Absorción:** Atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral. La concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) se alcanza a las 1-2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de atorvastatina. Tras su administración oral, los comprimidos de atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95-99% en comparación con la biodisponibilidad de las soluciones de atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta es, aproximadamente, del 12%, y la disponibilidad sistémica del inhibidor activo de la HMG-CoA reductasa es de un 30%, aproximadamente. La disponibilidad sistémica baja se debe al aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo de primer paso hepático.

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

**Metabolismo:** Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450A4 a derivados orto- y parahidroxilados y a varios productos de la beta-oxidación. A parte de utilizar otras rutas metabólicas, estos compuestos se metabolizan posteriormente por glucuronidación. *In Vitro*, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos.

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

### Poblaciones especiales

- Ancianos: la concentración de atorvastatina y de sus metabolitos activos en plasma es mayor en ancianos sanos que en los adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos son comparables en ambos grupos.
- Niños: no se dispone de datos farmacocinéticos en niños.
- Sexo: las concentraciones de atorvastatina y de sus metabolitos activos es diferente en mujeres (la concentración plasmática máxima es de, aproximadamente, un 20% mayor y el AUC un 10 % inferior) que en hombres. Esta diferencia no es clínicamente relevante, y tampoco es significativa la diferencia en los efectos sobre los lípidos entre los hombres y las mujeres.
- Insuficiencia renal: las enfermedades renales no afectan ni a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y de sus metabolitos activos ni a sus efectos sobre los lípidos.
- Insuficiencia hepática: la concentración plasmática de atorvastatina y de sus metabolitos activos aumentan significativamente (aproximadamente, 16 veces la  $C_{max}$  y 11 veces el AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Child-Pugh B).

### **POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE USO:**

El paciente deberá seguir una dieta hipolipemiante adecuada, con la que debería continuar durante el tratamiento con Ezetimibe/Atorvastatina. Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los valores basales de colesterol-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial habitual es de 1 comprimido de 10mg ezetimibe/10 mg atorvastatina a 1 comprimido de 10mg ezetimibe/40 mg una vez al día. El ajuste de la dosis debe hacerse a intervalos de 4 o más semanas.

Debe administrarse en una dosis única diaria y puede tomarse en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

Deben consultarse las guías consensuadas actualmente para establecer los objetivos del tratamiento en pacientes individuales.

### ***Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)***

La dosis adecuada para la mayoría de los pacientes es de 1 comprimido (10/10 o 10/20 ó 10/40 mg de ezetimibe y atorvastatina) al día. La respuesta se hace evidente a las 2 semanas, y habitualmente se alcanza la respuesta máxima a las 4 semanas.

La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Al iniciar la titulación de la dosis, se pueden realizar controles de los niveles de lípidos a partir de las 2 semanas.

### ***Pacientes con insuficiencia renal***

Las enfermedades renales no afectan ni a la concentración plasmática de ezetimibe/atorvastatina ni a sus efectos sobre los lípidos sanguíneos, por lo que no es necesario un ajuste de la dosis.

### ***Pacientes con insuficiencia hepática***

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

### ***Ancianos***

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

### **CONTRAINDICACIONES:**

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de los niveles de transaminasas plasmáticas que superen el triple del valor máximo de normalidad.
- Pacientes con miopatía.
- Embarazo y lactancia, y mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas

### **ADVERTENCIAS:**

#### ***Enzimas hepáticas***

En ensayos clínicos controlados en los que se administró ezetimibe junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (el triple del valor máximo de normalidad).

Cuando se administre ezetimibe/atorvastatina, se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, a las 12 semanas tras el inicio del tratamiento o al aumentar la dosis, y posteriormente, periódicamente (p. ej., seis meses). Si se observan signos o síntomas de posible daño hepático deben realizarse pruebas de función hepática. Debe monitorizarse a los pacientes que desarrollen aumento de los niveles de transaminasas, hasta que éstos se corrijan. En caso de que el

aumento de los niveles de transaminasas supere el triple del valor máximo de normalidad, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con ezetimibe/atorvastatina.

Si se presenta hepatotoxicidad severa y no se encuentra una explicación alternativa, no reiniciar el tratamiento.

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

### ***Ictus previo***

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

### ***Efectos sobre el músculo esquelético***

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, atorvastatina puede afectar raramente a los músculos esqueléticos, y producir mialgia, miositis y miopatía, que pueden progresar a rabdomiólisis, patología potencialmente mortal caracterizada por valores elevados de CPK (superiores a 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria, que pueden producir insuficiencia renal.

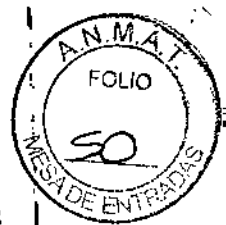
En la experiencia post-comercialización con ezetimibe, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis tomaban una estatina concomitantemente con ezetimibe.

### ***Antes del inicio del tratamiento***

Ezetimibe/atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a rabdomiólisis. Deben determinarse los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) antes de iniciar el tratamiento en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.

9047



- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina, ezetimibe o fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o consumo de cantidades importantes de alcohol.
- En ancianos (> 70 años), la necesidad de estas determinaciones debe valorarse dependiendo de la presencia de otros factores que predisponen al desarrollo de rabdomiólisis.

En estas situaciones, debe valorarse cuidadosamente el riesgo del tratamiento frente a los posibles beneficios, recomendándose la monitorización clínica. Si los niveles de CPK son significativamente elevados, superiores a 5 veces el valor máximo de normalidad, no debe iniciarse el tratamiento.

#### ***Determinación de la creatinfosfoquinasa (CPK)***

La CPK no debe determinarse después de realizar ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de CPK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si el valor de CPK es significativamente elevado (5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación debe repetirse 5 ó 7 días después, para confirmar estos resultados.

#### ***Duración del tratamiento***

Debe indicarse a los pacientes la importancia de notificar inmediatamente la aparición de mialgia, calambres o fatiga, especialmente si van acompañados de malestar y fiebre.

Si estos síntomas aparecen durante el tratamiento con ezetimibe/atorvastatina, deben determinarse los valores de CPK, y si son superiores a cinco veces el valor máximo de normalidad, debe interrumpirse el tratamiento.

Si los síntomas musculares son graves o causan molestias diarias, debe valorarse la interrupción del tratamiento, incluso si los niveles de CPK no son superiores a cinco veces el valor máximo de normalidad.

Si los síntomas desaparecen y los valores de CPK se normalizan, puede valorarse el tratamiento con atorvastatina u otras estatinas, con la dosis menor y bajo estrecha vigilancia.

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.556.018

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

9047



Debe interrumpirse el tratamiento con ezetimibe/atorvastatina, si se produce una elevación significativa de los valores de CPK (superiores a diez veces el valor máximo de normalidad) o si aparece o se sospecha rabdomiólisis.

El riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando ezetimibe/atorvastatina se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de atorvastatina, como: ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, niacina, gemfibrozil, otros fibratos e inhibidores de la proteasa del VIH. Cuando sea necesario el tratamiento concomitante de ezetimibe/atorvastatina con estos medicamentos, debe valorarse cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento. Durante el tratamiento concomitante con medicamentos que aumentan la concentración plasmática de ezetimibe/atorvastatina, se recomienda una dosis inicial de ezetimibe/atorvastatina menor. Durante el uso concomitante de ezetimibe/atorvastatina y ciclosporina, claritromicina o itraconazol, se recomienda utilizar la menor dosis de ezetimibe/atorvastatina y realizar el seguimiento clínico de estos pacientes de forma adecuada.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinfosfoquinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

#### ***Enfermedad pulmonar intersticial***

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Dicha patología presenta síntomas que pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general (cansancio, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado la enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con ezetimibe/atorvastatina.

En pacientes menores de 18 años no se han estudiado la eficacia y seguridad para periodos de tratamiento con una duración superior a 52 semanas, y se desconocen los efectos sobre los resultados cardiovasculares a largo plazo.

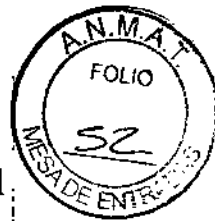
No se han investigado los efectos de ezetimibe/atorvastatina en niños menores de 10 años ni en niñas pre-menárquicas.

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11748 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 18.888.018

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
AFODERADA



9047



Se desconocen los efectos a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo, el crecimiento y la maduración en la pubertad.

Suspender atorvastatina en condiciones clínicas graves con riesgo aumentado de insuficiencia renal o rhabdomiolisis.

Se ha reportado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden empeorar perfil glucémico en pacientes diabéticos y se deberían intensificar los controles metabólicos.

Balancear el incremento del riesgo de diabetes al indicar en pacientes con bajo riesgo cardiovascular.

## INTERACCIONES

### *Ciclosporina*

Se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento con ezetimibe/atorvastatina en pacientes que reciben ciclosporina cuyas concentraciones deberán ser vigiladas.

### *Anticoagulantes*

Si se añade ezetimibe/atorvastatina a warfarina u otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe ser vigilado apropiadamente.

### *Interacciones de Atorvastatina con otros medicamentos:*

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa aumenta con el uso concomitante de ciclosporina, fibratos, antibióticos macrólidos, incluyendo eritromicina, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa del HIV o niacina, y en raras ocasiones se han producido rhabdomiólisis e insuficiencia renal secundaria a mioglobinuria. Por tanto, debe valorarse cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos que implican la administración concomitante. Cuando sea necesaria la administración conjunta de estos medicamentos y atorvastatina, debe valorarse cuidadosamente el beneficio y el riesgo.

Durante el tratamiento concomitante con medicamentos que aumentan las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis inicial de atorvastatina menor. Durante la administración conjunta de atorvastatina y ciclosporina, claritromicina o itraconazol, se recomienda utilizar la dosis más baja de atorvastatina y realizar el seguimiento clínico de estos pacientes de forma adecuada.



### ***Inhibidores del citocromo P4503A4***

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

### ***Inhibidores de las proteínas transportadoras***

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

### ***Eritromicina, claritromicina***

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

### ***Itraconazol***

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

### ***Inhibidores de la proteasa***

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

### ***Clorhidrato de diltiazem***

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

### ***Zumo de pomelo***

El zumo de pomelo contiene uno o más inhibidores del citocromo CYP3A4 y puede producir un aumento de la concentración plasmática de otros medicamentos metabolizados por CYP3A4. La ingesta de un vaso de zumo de pomelo (240 ml) incrementó el AUC de atorvastatina en un 37% y redujo el AUC de su metabolito activo ortohidroxilado en un 20,4%. Sin embargo, cantidades elevadas de zumo de pomelo (más de 1,2 l. al día, durante cinco días) aumentaron 2,5 veces el AUC de atorvastatina y 1,3 veces el AUC de las sustancias activas (atorvastatina y sus metabolitos). Por tanto, durante el tratamiento con atorvastatina no se recomienda beber grandes cantidades de zumo de pomelo.

### ***Inductores del citocromo P4503A4***

La administración concomitante de atorvastatina e inductores del citocromo P4503A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, fenitoína o hierba de San Juan) puede disminuir la concentración plasmática de atorvastatina. Debido al doble mecanismo de interacción de rifampicina (inducción del citocromo P4503A4 y bloqueo de la proteína transportadora OATP1B1 en los hepatocitos), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina y rifampicina, ya que la administración de atorvastatina posterior a la de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de la concentración plasmática de atorvastatina.

### ***Verapamilo y amiodarona***

No se han realizado estudios de interacción con atorvastatina, verapamilo y amiodarona. Verapamilo y amiodarona inhiben la actividad de CYP3A4, y la administración concomitante de atorvastatina puede aumentar la exposición a atorvastatina.

### ***Gemfibrozil/fibratos***

La administración de fibratos en monoterapia está asociada con miopatía. El riesgo de miopatía inducida por atorvastatina puede aumentar con la administración conjunta de fibratos. La administración concomitante de 600 mg de gemfibrozil dos veces al día incrementó en un 24% la exposición a atorvastatina.

### ***Digoxina***



MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Poitola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.559.018



MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

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

#### ***Anticonceptivos orales***

El uso concomitante de atorvastatina y anticonceptivos orales incrementó la concentración plasmática de noretisterona y etinilestradiol. Debe tenerse en cuenta cuando se seleccionen las dosis del anticonceptivo oral.

#### ***Colestipol***

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

#### ***Antiácidos***

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

#### ***Warfarina***

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

#### ***Fenazona***

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

#### ***Cimetidina***

En el único estudio disponible de interacción entre cimetidina y atorvastatina no se observó ninguna interacción.

### ***Amlodipina***

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

### ***Otras interacciones***

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

### ***Interacciones de Ezetimibe con otros medicamentos:***

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

En estudios de interacción clínica, ezetimibe no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinil estradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida o midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimibe cuando se administraron concomitantemente.

### ***Antiácidos***

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

### ***Colestiramina***

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

### ***Fibratos***

En pacientes que están recibiendo ezetimibe y fenofibrato, los médicos deben conocer el posible riesgo de colelitiasis y enfermedad de la vesícula biliar. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo ezetimibe y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar



y este tratamiento deberá interrumpirse. La administración concomitante con fenofibrato o gemfibrozil aumenta la concentración total de ezetimibe (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces respectivamente).

No se ha estudiado la coadministración de ezetimibe con otros fibratos.

Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colelitiasis. En estudios en animales, algunas veces ezetimibe aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero no en todas las especies. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimibe.

No se recomienda la asociación con gemfibrozil.

### ***Ciclosporina***

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

### ***Anticoagulantes***

La administración concomitante de ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en doce varones adultos sanos. Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

tomaron ezetimibe con warfarina o fluindiona. Si se añade ezetimibe a warfarina, u otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente.

***Secuestradores de ácidos biliares*** (colestiramina, colestipol)

Reducen el AUC de ezetimibe y, aunque no está estudiada la interacción, se recomienda administrar 2 horas antes o 4 horas después.

## EMBARAZO Y LACTANCIA

Ezetimibe/atorvastatina está contraindicada en el embarazo y durante la lactancia.

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

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

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

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

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

***Pacientes pediátricos (entre 10 y 17 años de edad)***

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



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

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

No ha sido estudiado el uso de ezetimibe en pacientes menores de 10 años de edad o en niñas antes de la menarca.

No ha sido estudiada la eficacia a largo plazo de la terapia con ezetimibe en pacientes por debajo de 17 años de edad para reducir la morbilidad y mortalidad en la edad adulta.

#### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MÁQUINAS:**

Se han notificado casos de mareo asociados al empleo de ezetimibe, aunque atorvastatina no tiene ninguna influencia, o ésta es inapreciable, sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Por lo tanto se recomienda tener precaución al momento de conducir vehículos o utilizar máquinas.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

##### ***Ezetimibe:***

En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de ezetimibe al día a 2.396 pacientes. Las reacciones adversas fueron habitualmente leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre ezetimibe y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre ezetimibe y placebo.

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en pacientes tratados con ezetimibe (N=2.396) con una incidencia superior a placebo (N=1.159).



Las frecuencias son definidas como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ )

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Exploraciones complementarias	aumento de la ALT y/o AST; aumento de la CPK; aumento de la gamma-glutamilttransferasa; análisis de función hepática anormal	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal; diarrea;	Frecuente
	flatulencia dispepsia; reflujo gastroesofágico; náusea	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia; espasmos musculares; dolor en el cuello	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	disminución del apetito	Poco frecuente
Trastornos vasculares	rubor; hipertensión	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga	Frecuente
	dolor de pecho, dolor	Poco frecuente

### Valores de laboratorio

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST  $\geq 3 \times$  LSN, consecutivas) fue similar con ezetimibe (0,5 %) y con placebo (0,3 %). Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo.

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK  $> 10 \times$  LSN en 4 de 1674 (0,2 %) pacientes a los que se les administró ezetimibe solo frente a

de 786 (0,1 %) pacientes a los que se les administró placebo No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a ezetimibe en comparación con el grupo control (placebo).

### **Experiencia post-comercialización**

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales en la experiencia tras la comercialización de ezetimibe. Dado que estas reacciones adversas han sido identificadas a través de notificación espontánea, sus frecuencias son desconocidas y no pueden ser estimadas.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia
- Trastornos del sistema nervioso: mareo, parestesia
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea
- Trastornos gastrointestinales: pancreatitis, estreñimiento
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema multiforme
- Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia, miopatía/rabdomiólisis.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria, anafilaxia y angioedema
- Trastornos hepatobiliares: hepatitis, colelitiasis y colecistitis
- Trastornos psiquiátricos: depresión

### **Atorvastatina:**

Los efectos adversos que pueden esperarse más frecuentemente son síntomas gastrointestinales, incluyendo, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, dolor abdominal, que habitualmente desaparecen al continuar el tratamiento. Menos de un 2% de los pacientes abandonaron los ensayos clínicos debido a efectos adversos relacionados con atorvastatina.

La siguiente tabla de acontecimientos adversos se basa en los resultados obtenidos a partir de los ensayos clínicos y de los informes post-comercialización.

La frecuencia estimada de los acontecimientos es la siguiente: Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente



Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza, mareo, parestesia, hipoestesia	Frecuentes
	neuropatía periférica	Poco frecuentes
	alteraciones del gusto	Muy raras
Trastornos oculares	alteraciones visuales	Muy raras
Trastornos del oído y del laberinto	tinnitus	Poco frecuentes
	pérdida de audición	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea	Frecuentes
	anorexia, vómitos	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción, picor	Frecuentes
	urticaria	Poco frecuentes
	angioedema, erupción bullosa (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson y necrosis epidérmica tóxica)	Muy raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia, artralgia	Frecuentes
	miopatía, espasmos musculares	Poco frecuentes
	miositis, rabdomiolisis	Raras
	rotura de tendones	Muy raras
	Miopatía necrotizante inmunomediada	Frecuencia no conocida
Trastornos endocrinos	alopecia, hiper o hipoglucemia, pancreatitis	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia, dolor de pecho, dolor de espalda, edema periférico, fatiga	Frecuentes
	malestar, aumento de peso	Poco frecuentes

MONTE VERDE S.A.  
 Farm. Walter O. Pollola  
 Co Director Técnico  
 Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
 D.N.I. 16.588.018

MONTE VERDE S.A.  
 Ma. Del Carmen Mastandrea  
 APODERADA



Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad	Frecuentes
	anafilaxia	Muy raras
Trastornos hepatobiliares	hepatitis, ictericia colestásica	Raras
	insuficiencia hepática	Muy raras
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	impotencia	Poco frecuentes
	ginecomastia	Muy raras
Trastornos psiquiátricos	insomnio	Frecuentes
	amnesia	Poco frecuentes

**Valores de laboratorio**

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de transaminasas plasmáticas en pacientes en tratamiento con atorvastatina. Estas alteraciones fueron normalmente leves y transitorias, y no requirieron la interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes en tratamiento con atorvastatina, se produjeron aumentos clínicamente significativos de las transaminasas plasmáticas (el triple del valor máximo de normalidad). Estas elevaciones fueron dependientes de la dosis y desaparecieron en todos los pacientes.

En ensayos clínicos, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles plasmáticos aumentados de creatinfosfoquinasa (CPK) (el triple del valor máximo de normalidad), que es similar a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En un 0,4% de los pacientes en tratamiento con atorvastatina se observaron valores diez veces superiores al valor máximo de normalidad.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con algunas estatinas:

- Alteraciones del sueño, como insomnio y pesadillas
- Pérdida de memoria
- Disfunción sexual
- Depresión
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos a largo plazo

**Tratamiento combinado:**


  
 MONTE VERDE S.A.  
 Farm. Walter O. Pollola  
 Co Director Técnico  
 Mat. Nac. 11748 Mat. Prov. 20249  
 D.N.I. 10.888.018


  
 MONTE VERDE S.A.  
 Ma. Del Carmen Mastandrea  
 APODERADA



En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg/día de ezetimibe en combinación con una estatina a 11.308 pacientes. Las reacciones adversas fueron habitualmente leves y pasajeras.

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en pacientes tratados con ezetimibe coadministrado con una estatina (N=11.308) con una incidencia superior a los tratados con una estatina sola (N=9361):

Las frecuencias son definidas como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ )

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Exploraciones complementarias	aumento de la ALT y/o AST	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza	Frecuente
	parestiasias	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	sequedad de boca; gastritis	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito; rash; urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia	Frecuente
	dolor de espalda; debilidad muscular; dolor en las extremidades	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia; edema periférico	Poco frecuente

#### **Valores de laboratorio**

En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia de aumento de las transaminasas en los pacientes tratados con ezetimibe junto con una estatina fue del 1,3% y del 0,4% en los pacientes tratados con una estatina sola.

Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo.

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.M.I. 16.559.618

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK  $> 10 \times$  LSN 1 de 917 (0,1 %) pacientes a los que se les administró ezetimibe y una estatina frente a 4 de 929 (0,4 %) pacientes a los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a ezetimibe en comparación con el grupo control (estatina sola).

#### ***Pacientes pediátricos (entre 10 y 17 años de edad)***

En un estudio realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n=248), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST ( $\geq 3X$  LSN, consecutivas) del 3% (4 pacientes) en el grupo que tomaba ezetimibe/estatina en comparación con el 2% (2 pacientes) en el grupo de monoterapia con estatina; estas cifras fueron respectivamente un 2% (2 pacientes) y 0% por elevación de la CPK ( $\geq 10X$  LSN). No se notificaron casos de miopatía.

Este estudio no era adecuado para la comparación de reacciones adversas raras.

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 las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

#### **SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:**

No hay tratamiento específico en caso de sobredosis se debe aplicar medidas de sostén.

#### ***Ezetimibe***

En estudios clínicos, la administración de ezetimibe a 15 sujetos sanos a dosis de 50 mg/día durante 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue generalmente bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad tras dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimibe en la rata y el ratón y dosis de 3.000 mg/kg en el perro.

Se han comunicado unos pocos casos de sobredosis con ezetimibe; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias

adversas comunicadas no han sido graves. En caso de sobredosis, deberán instituirse medidas sintomáticas y de apoyo.

### ***Atorvastatina***

No se dispone de un tratamiento específico para la sobredosis por atorvastatina. En caso de sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instituir medidas de soporte, según sea necesario.

Debe monitorizarse la función hepática y los valores plasmáticos de CPK. Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa el aclaramiento de atorvastatina.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

### **HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ**

**TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247**

### **HOSPITAL A. POSADAS**

**TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777**

### **CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

**TELÉFONO: (0221) 451-5555**

### **CONSERVACIÓN:**

A temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

### **PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos de Colmibe 10/10 (Ezetimibe 10 mg/Atorvastatina 10 mg); Colmibe 10/20 (Ezetimibe 10 mg/Atorvastatina 20 mg), y Colmibe 10/40 (Ezetimibe 10 mg/Atorvastatina 40 mg), respectivamente.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

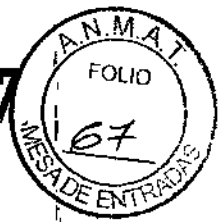
**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL  
MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N° 53.730**

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Pollola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA

9047



**LABORATORIO:** MONTE VERDE S.A.

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n esquina Calle 8, Departamento de Pocitos, Provincia de San Juan.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Ruta Nacional N° 40 s/n esquina Calle 8, Departamento de Pocitos, Provincia de San Juan (MONTE VERDE S.A.).

Fecha de última revisión:

MONTE VERDE S.A.  
Farm. Walter O. Poiola  
Co Director Técnico  
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249  
D.N.I. 16.558.018

MONTE VERDE S.A.  
Ma. Del Carmen Mastandrea  
APODERADA