



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-149196908-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-149196908-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto y los nuevos proyectos de información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada APROVASC / IRBESARTÁN / AMLODIPINO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / IRBESARTÁN - AMLODIPINO – 150 mg/5 mg; 150 mg/10 mg; 300 mg/5 mg; 300 mg/10 mg; aprobado por Certificado N° 57.076.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada APROVASC / IRBESARTÁN / AMLODIPINO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / IRBESARTÁN - AMLODIPINO – 150 mg/5 mg; 150 mg/10 mg; 300 mg/5 mg; 300 mg/10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-08149635-APN-DERM#ANMAT ; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-08149955-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.076, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos y los nuevos proyectos de información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente.

Cumplido, archívese.

EX-2023-149196908-APN-DGA#ANMAT

F1b

ae

PROYECTO DE PROSPECTO

COLMIBE®

ATORVASTATINA 10 mg + EZETIMIBE 10 mg
ATORVASTATINA 20 mg + EZETIMIBE 10 mg
ATORVASTATINA 40 mg + EZETIMIBE 10 mg
Comprimidos y Comprimidos Recubiertos – Vía oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido de Atorvastatina 10 mg + Ezetimibe 10 mg, contiene:

Atorvastatina	10,0000 mg
<i>Equivalente a atorvastatina cálcica</i>	<i>10,3400 mg</i>
Ezetimibe	10,0000 mg
Lactosa	103,1600 mg
Lauril sulfato de sodio	1,5000 mg
Croscarmelosa sódica	3,0000 mg
Almidón glicolato sódico	1,5000 mg
Dióxido silicio coloidal	2,0000 mg
Celulosa microcristalina	12,5000 mg
Povidona K30	4,5000 mg
Estearil fumarato sódico	1,5000 mg

Cada comprimido de Atorvastatina 20 mg + Ezetimibe 10 mg, contiene:

Atorvastatina	20,0000 mg
<i>Equivalente a atorvastatina cálcica</i>	<i>20,6800 mg</i>
Ezetimibe	10,0000 mg
Lactosa	216,3200 mg
Lauril sulfato de sodio	3,0000 mg
Croscarmelosa sódica	6,0000 mg
Almidón glicolato sódico	3,0000 mg
Dióxido silicio coloidal	4,0000 mg
Celulosa microcristalina	25,0000 mg
Povidona K30	9,0000 mg
Estearil fumarato sódico	3,0000 mg

Cada comprimido de Atorvastatina 40 mg + Ezetimibe 10 mg, contiene:

Atorvastatina	40,0000 mg
<i>Equivalente a atorvastatina cálcica trihidrato</i>	<i>43,3000 mg</i>
Ezetimibe	10,0000 mg
Lactosa	192,2000 mg
Lauril sulfato de sodio	3,0000 mg
Croscarmelosa sódica	6,0000 mg
Almidón glicolato sódico	3,0000 mg

Dióxido silicio coloidal	4,0000 mg
Celulosa microcristalina	25,0000 mg
Povidona K30	9,0000 mg
Estearil fumarato sódico	4,5000 mg

Cada comprimido recubierto de Atorvastatina 10 mg + Ezetimibe 10 mg, contiene:

Atorvastatina	10,0000 mg
<i>Equivalente a Atorvastatina cálcica trihidrato</i>	<i>10,8247 mg</i>
Ezetimibe	10,0000 mg
Lactosa	422,3753 mg
Lauril sulfato de sodio	2,4000 mg
Povidona	7,2000 mg
Croscarmelosa sódica	15,2000 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,2000 mg
Estearil fumarato sódico	11,6000 mg
Carbonato de calcio	80,0000 mg
Celulosa microcristalina	65,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	12,0000 mg
Óxido de hierro amarillo (CI: 77492)	0,2000 mg
Opadry	25,0000 mg

Cada comprimido recubierto de Atorvastatina 20 mg + Ezetimibe 10 mg, contiene:

Atorvastatina	20,0000 mg
<i>Equivalente a Atorvastatina cálcica trihidrato</i>	<i>21,6494 mg</i>
Ezetimibe	10,0000 mg
Lactosa	411,4506 mg
Lauril sulfato de sodio	2,4000 mg
Povidona	7,2000 mg
Croscarmelosa sódica	15,2000 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,2000 mg
Estearil fumarato sódico	11,6000 mg
Carbonato de calcio	80,0000 mg
Celulosa microcristalina	65,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	12,0000 mg
Óxido de hierro negro (CI: 77499)	0,5800 mg
Opadry	24,7200 mg

Cada comprimido recubierto de Atorvastatina 40 mg + Ezetimibe 10 mg, contiene:

Atorvastatina	40,0000 mg
<i>Equivalente a Atorvastatina cálcica trihidrato</i>	<i>43,2987 mg</i>
Ezetimibe	10,0000 mg
Lactosa	390,0013 mg
Lauril sulfato de sodio	2,4000 mg

Povidona	7,2000 mg
Croscarmelosa sódica	15,2000 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,2000 mg
Estearil fumarato sódico	11,6000 mg
Carbonato de calcio	80,0000 mg
Celulosa microcristalina	65,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	12,0000 mg
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	0,3500 mg
Opadry	24,7500 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

Código ATC: C10BA05

INDICACIONES:

Prevención de acontecimientos cardiovasculares:

COLMIBE está indicado para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA), estén o no previamente tratados con una estatina.

Hipercolesterolemia:

COLMIBE está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o hiperlipidemia mixta cuando el uso de un producto en combinación se considera adecuado en:

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

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH):

COLMIBE está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes adultos con HoFH. Los pacientes también pueden recibir tratamientos complementarios (p. ej., aféresis de lipoproteínas de baja densidad [LDL]).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

El colesterol plasmático se deriva de la absorción intestinal y de la síntesis endógena. COLMIBE contiene ezetimiba y atorvastatina, dos compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. La combinación ezetimiba-atorvastatina reduce las cifras elevadas de colesterol total (C-total), C-LDL, apolipoproteína B (Apo B), triglicéridos (TG) y colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-no HDL) y

aumenta el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) a través de la doble inhibición de la absorción y la síntesis del colesterol.

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 (p. ej., estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fúbrico y estanoles vegetales). El blanco molecular de ezetimiba es el transportador de esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.

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

Ezetimiba inhibe la absorción de [¹⁴C]-colesterol sin efecto sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil estradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

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

Farmacocinética:

El comprimido combinado de ezetimiba-atorvastatina es bioequivalente a la coadministración de las dosis correspondientes de los comprimidos de ezetimiba y atorvastatina.

Absorción:

Los efectos de una comida rica en grasas sobre la farmacocinética de ezetimiba y atorvastatina cuando se administran combinados son comparables a los descriptos para los comprimidos individuales.

Tras su administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) medias se produjeron entre 1 y 2 horas en el caso de ezetimiba-glucurónido y entre 4 y 12 horas en el caso de ezetimiba. No pudo determinarse la biodisponibilidad absoluta de ezetimiba, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos adecuados para inyección. La administración concomitante de alimentos (comidas con/sin alto contenido en grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimiba en su administración en forma de comprimidos de 10 mg.

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

Distribución:

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

El volumen medio de distribución de atorvastatina es de 381 litros, aproximadamente. Atorvastatina se une a proteínas plasmáticas en $\geq 98\%$.

Biotransformación:

Ezetimiba se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónidos (una reacción de fase II), con excreción biliar posterior. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). Ezetimiba y ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en plasma, representando aproximadamente del 10 al 20% y del 80 al 90% del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una importante recirculación enterohepática. La semivida de ezetimiba y del complejo ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

Atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4 a derivados orto- y parahidroxilados y a diversos productos de la beta-oxidación. Además de utilizar otras 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 parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria circulante de la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos.

Eliminación:

Tras la administración oral de ezetimiba marcado con C¹⁴, ezetimiba total supuso aproximadamente el 93 % de la radiactividad total en plasma. Aproximadamente el 78 % y el 11 % de la radiactividad administrada se recuperaron en heces y orina, respectivamente, a lo largo de los 10 días del periodo de recogida de muestras. A las 48 horas ya no había niveles de radiactividad detectables en plasma.

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

Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y del transportador 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos de OATP1B1. Atorvastatina también se identifica como un sustrato de los transportadores de eflujo como la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que pueden limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos:

La farmacocinética de ezetimiba es similar entre niños ≥ 6 años y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica menor de 6 años. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye pacientes con HFoH, HeFH o sitosterolemia.

El aclaramiento oral aparente de atorvastatina en los pacientes pediátricos fue similar al de los adultos cuando se extrapoló alométricamente por peso corporal.

Pacientes de edad avanzada:

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son unas dos veces más altas en las personas de edad avanzada (≥ 65 años) que en las jóvenes (18 a 45 años). Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los sujetos de edad avanzada y en los jóvenes tratados con ezetimiba.

La concentración de atorvastatina y de sus metabolitos activos en plasma es mayor en ancianos sanos que en los adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos son comparables en ambos grupos.

Insuficiencia hepática:

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

La concentración plasmática de atorvastatina y de sus metabolitos activos aumentan significativamente (aproximadamente, 16 veces la C_{max} y 11 veces el AUC) en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica (Child-Pugh B).

Insuficiencia renal:

Tras la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con enfermedad renal grave ($CrCl$ medio < 30 ml/min/1,73 m²), el valor medio del AUC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos. Un paciente (al que se había realizado un trasplante renal y que recibía múltiples medicamentos, incluida ciclosporina) mostró una exposición a ezetimiba total 12 veces mayor.

Las enfermedades renales no afectan ni a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y de sus metabolitos activos ni a sus efectos sobre los lípidos.

Género:

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente más altas (aproximadamente 20%) en las mujeres que en los hombres. Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los hombres y las mujeres tratados con ezetimiba.

Las concentraciones de atorvastatina y de sus metabolitos activos es diferente en mujeres (la $C_{máx}$ es aproximadamente un 20% mayor y el AUC un 10 % inferior) que en hombres. Estas diferencias no son clínicamente relevantes, y tampoco es significativa la diferencia en los efectos sobre los lípidos entre los hombres y las mujeres.

Polimorfismo de SLCO1B1:

En la captación hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida atorvastatina, interviene el transportador OATP1B1. En pacientes

con polimorfismo de SLCO1B1 existe el riesgo de que se produzca un aumento de la exposición a atorvastatina, que puede conducir a un incremento del riesgo de rabiomólisis. El polimorfismo del gen que codifica el OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) se asocia a un incremento de 2,4 veces de la exposición a atorvastatina (AUC) con respecto a las personas que no presentan esta variante genotípica (c.521TT). Puede que en estos pacientes también exista un bloqueo genético de la captación hepática de atorvastatina. Se desconocen las posibles consecuencias para la eficacia.

Datos preclínicos sobre seguridad:

En estudios con la combinación ezetimiba-atorvastatina de tres meses de duración en ratas y perros los efectos tóxicos observados fueron esencialmente los asociados habitualmente a las estatinas. Los hallazgos histopatológicos del tipo de los observados con estatinas estaban limitados al hígado. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento con estatinas solas, lo que se atribuye a interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas tras la coadministración.

La administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina en ratas gestantes indicó que había un aumento relacionado con la combinación en estudio en el cambio del esqueleto "reducción de la osificación de las esterneas" en el grupo tratado con una dosis alta (1.000/108,6 mg/kg) de ezetimiba/atorvastatina. Este hecho puede estar relacionado con la disminución observada en los pesos corporales de los fetos. En conejas gestantes se observó una baja incidencia de deformidades esqueléticas (esterneas fusionadas, vértebras caudales fusionadas y variación asimétrica de las esterneas).

En una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro*, ezetimiba, administrada sola o junto con atorvastatina, no mostró potencial genotóxico.

Los estudios en animales sobre la toxicidad crónica de ezetimiba no identificaron órganos diana para los efectos tóxicos. En perros tratados durante cuatro semanas con ezetimiba (> 0,03 mg/kg/día), la concentración de colesterol en la bilis se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año en perros que recibieron dosis de hasta 300 mg/kg/día no se observó aumento de la incidencia de colelitiasis ni otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la importancia de estos datos en seres humanos. No puede descartarse un riesgo litogénico asociado al uso terapéutico de ezetimiba.

Las pruebas de carcinogenicidad a largo plazo sobre ezetimiba fueron negativas.

Ezetimiba no presentó efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra, ni tampoco fue teratógena en ratas o conejos, ni afectó al desarrollo prenatal o

posnatal. Ezetimiba cruzó la barrera placentaria en ratas y conejas gestantes a las que se administraron dosis repetidas de 1.000 mg/kg/día.

Atorvastatina no mostró potencial mutagénico y clastogénico en una batería de 4 pruebas *in vitro* y en 1 ensayo *in vivo*. Atorvastatina no resultó carcinogénica en ratas, pero dosis altas administradas a ratones (que produjeron un AUC_{0-24h} 6-11 veces superior al alcanzado en seres humanos con la dosis más alta recomendada) mostraron adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras.

Hay evidencias, obtenidas de estudios experimentales en animales, de que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar al desarrollo de los embriones o fetos. En ratas, conejos y perros, atorvastatina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, y tampoco fue teratógeno. Sin embargo, a dosis tóxicas para la madre se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. El desarrollo de las crías de las ratas se vio retrasado y se redujo la supervivencia postnatal 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

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

El paciente debe haber iniciado con anterioridad una dieta hipolipemiante adecuada, que debe mantener durante el tratamiento con ezetimiba-atorvastatina.

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

La dosis de ezetimiba-atorvastatina debe individualizarse en base a la eficacia conocida de las diversas dosis de ezetimiba-atorvastatina y la respuesta al tratamiento hipocolesterolemizante que esté recibiendo en ese momento el paciente. Los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas.

Hipercolesterolemia familiar homocigota:

La dosis de ezetimiba-atorvastatina para los pacientes con HF homocigota es de 10/10 mg a 10/80 mg al día. Ezetimiba-atorvastatina puede utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p.

ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o si estos tratamientos no están disponibles.

Posología en poblaciones especiales:

Coadministración con otros medicamentos:

La administración de ezetimiba-atorvastatina debe producirse ≥ 2 horas antes o ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que toman, concomitantemente con ezetimiba-atorvastatina, antivirales para la hepatitis C que contienen elbasvir o grazoprevir, la dosis de ezetimiba-atorvastatina no debe exceder de 10/20 mg/día.

Pacientes de edad avanzada:

No se precisa ajuste de dosis en pacientes ancianos.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba-atorvastatina en niños. No se dispone de datos.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Ezetimiba-atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Ezetimiba-atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Forma de administración:

Ezetimiba-atorvastatina se administra por vía oral. Ezetimiba-atorvastatina se puede administrar como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS:

Miopatía/rabdomiólisis:

En la experiencia posterior a la comercialización con ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis tomaban una estatina concomitantemente con ezetimiba. Sin embargo, se ha comunicado muy raramente rabdomiólisis con ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimiba a otros fármacos que se sabe que están asociados a un alto riesgo de rabdomiólisis.

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, atorvastatina puede afectar raramente al músculo esquelético, y provocar mialgia, miositis y miopatía, que pueden progresar a rabdomiólisis, una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por valores elevados de creatina cinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad, [LSN]), mioglobinemia y mioglobinuria, que pueden producir insuficiencia renal.

Antes del inicio del tratamiento:

Ezetimiba-atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a rabdomiólisis. Deben determinarse los niveles de CK antes de iniciar el tratamiento en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias.
- Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o consumo excesivo de alcohol.
- En ancianos (> 70 años), la necesidad de estas determinaciones debe valorarse dependiendo de la presencia de otros factores que predisponen al desarrollo de rabdomiólisis.
- Situaciones en las que se pueda producir un aumento de sus concentraciones plasmáticas, como interacciones y poblaciones especiales, incluidas subpoblaciones genéticas.

En tales circunstancias, se debe considerar el riesgo del tratamiento con respecto al posible beneficio, y se recomienda monitorización clínica.

Si los niveles basales de CK están significativamente elevados ($> 5 \times$ LSN), no se debe iniciar el tratamiento.

Determinación de CK:

La CK no debe determinarse después de realizar ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si el valor de CK es

significativamente elevado (> 5 veces LSN), la determinación debe repetirse 5 - 7 días después, para confirmar estos resultados.

Mientras dure el tratamiento:

- Se debe indicar a los pacientes que comuniquen inmediatamente los dolores, calambres o debilidad muscular que experimenten, sobre todo si vienen acompañados de malestar general o fiebre, o si los signos y síntomas musculares persisten después de interrumpir el tratamiento con ezetimiba-atorvastatina.
- Si tales síntomas aparecen mientras el paciente esté recibiendo tratamiento con ezetimiba-atorvastatina, se deberán medir sus niveles de CK. Si resultan estar significativamente elevados (> 5 veces LSN), se debe interrumpir el tratamiento.
- Si los síntomas musculares son graves y provocan molestias diarias, incluso si los niveles de CK se encuentran elevados ≤ 5 veces LSN, se deberá considerar la suspensión del tratamiento.
- Si los síntomas se solventan y los valores de CK se normalizan, entonces se puede considerar la reintroducción de ezetimiba-atorvastatina o la introducción de otro medicamento que contenga una estatina, a la dosis más baja y con estrecha monitorización.
- Se debe suspender el tratamiento con ezetimiba-atorvastatina si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces LSN), o en caso de que se diagnostique o sospeche una rabdomiólisis.
- Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la CK sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

A consecuencia del componente atorvastatina, el riesgo de rabdomiólisis se incrementa cuando es administrado de forma simultánea con determinados medicamentos que pueden aumentar su concentración plasmática, tales como los inhibidores potentes de CYP3A4 o proteínas transportadoras (p. ej, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH, entre ellos ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía también se puede ver incrementado con el uso simultáneo de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fíbrico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicina o niacina. Si es posible, se deberán considerar tratamientos alternativos (que no interaccionan) en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta de estos medicamentos con ezetimiba-atorvastatina, se deberá valorar cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento simultáneo. Cuando

los pacientes reciben medicamentos que aumentan la concentración plasmática de atorvastatina, se recomienda el uso de una menor dosis máxima de ezetimiba-atorvastatina. Asimismo, en el caso de los inhibidores potentes de CYP3A4, se deberá valorar una dosis inicial menor de ezetimiba-atorvastatina y se recomienda un seguimiento clínico adecuado de estos pacientes.

Atorvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rhabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación. Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de ezetimiba-atorvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Daptomicina:

Se han notificado casos de miopatía y/o rhabdomiólisis con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p.ej., atorvastatina y ezetimiba/atorvastatina) administrados junto con daptomicina. Se debe tener precaución al prescribir inhibidores de la HMG-CoA reductasa con daptomicina, ya que ambos pueden causar miopatía y/o rhabdomiólisis cuando se administran solos. Se debe considerar la posibilidad de suspender temporalmente ezetimiba-atorvastatina en pacientes que tomen daptomicina, a menos que los beneficios de la administración conjunta compensen el riesgo. Consulte la información de prescripción de daptomicina para obtener más información acerca de esta posible interacción con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p.ej., atorvastatina y ezetimiba-atorvastatina) y para más información sobre el seguimiento.

Miastenia grave y miastenia ocular:

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver reacciones adversas). Ezetimiba-atorvastatina debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

Enzimas hepáticas:

En ensayos clínicos controlados en los que se administró ezetimiba y atorvastatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 veces el límite superior de normalidad, [LSN]).

Se deben realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente con carácter periódico. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas que sugieran un daño hepático deberán someterse a pruebas de función hepática. Los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas deberán ser controlados hasta que la(s) anomalía(s) se resuelva(n). Si persiste un aumento de las transaminasas mayor de 3 veces el LSN, se recomienda la reducción de la dosis de ezetimiba-atorvastatina o su retirada.

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

Fibratos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba administrada con fibratos; por tanto, no se recomienda la administración conjunta de ezetimiba-atorvastatina y fibratos.

Ciclosporina:

Se deberá tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimiba-atorvastatina en el caso de tratamiento con ciclosporina. Se deberán monitorizar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes que reciben ezetimiba-atorvastatina y ciclosporina.

Anticoagulantes:

Si ezetimiba-atorvastatina se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, la razón internacional normalizada (RIN) debe ser vigilado apropiadamente.

Prevención del accidente cerebrovascular por reducción activa de los niveles de colesterol (SPARCL):

En un análisis retrospectivo de los subtipos de accidente cerebrovascular en pacientes sin enfermedad coronaria, que recientemente habían sufrido un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio (AIT), demostró una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en pacientes tratados con 80 mg de atorvastatina en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o infarto lacunar en el momento de incorporarse al estudio. En el caso de estos pacientes, el

balance entre los riesgos y beneficios del tratamiento con atorvastatina 80 mg es incierto, y se debe valorar cuidadosamente el riesgo potencial de accidente cerebrovascular hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.

Enfermedad pulmonar intersticial:

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

Diabetes mellitus:

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucemia y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes pueden producir niveles de hiperglucemia que requieran cuidados diabéticos. Este riesgo, sin embargo, se compensa con la reducción del riesgo vascular asociado a las estatinas, por tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos aumentados, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las guías nacionales.

PRECAUCIONES:

Insuficiencia hepática:

Debido a que se desconocen los efectos de un aumento de exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda la administración de ezetimiba-atorvastatina.

Excipientes:

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

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

Interacciones:

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

concentraciones plasmáticas de atorvastatina y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

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

Interacciones farmacodinámicas:

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

Interacciones farmacocinéticas:

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

- Efectos de otros medicamentos sobre ezetimiba-atorvastatina:

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

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

Ciclosporina: En pacientes trasplantados renales que tenían un aclaramiento de creatinina de > 50 ml/min en tratamiento con dosis estables de ciclosporina, la administración de ezetimiba produce un aumento de 3,4 veces en el AUC medio de ezetimiba total. En un paciente trasplantado renal con insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, se demostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total.

Se deberá tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimiba-atorvastatina en el caso de tratamiento con ciclosporina. Se deberán monitorizar las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciban ambos fármacos de manera concomitante. En individuos sanos tratados con ezetimiba, la administración de una dosis única de ciclosporina provocó un aumento medio del 15% en el AUC de ciclosporina. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de ezetimiba coadministrada en la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Se deberá tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimiba-atorvastatina en el caso de tratamiento con ciclosporina. Se deberán monitorizar las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciban ezetimiba-atorvastatina y ciclosporina

Fibratos: La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumenta las concentraciones de ezetimiba total aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente. Aunque estos incrementos no se consideran clínicamente significativos, no se recomienda la administración conjunta de ezetimiba-atorvastatina y fibratos.

Inhibidores de CYP3A4: se ha visto que los inhibidores potentes de CYP3A4 provocan un aumento notable de las concentraciones de atorvastatina. Si es posible, se debe evitar la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados en el tratamiento del VHC (p.ej., elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH, incluidos ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En aquellos casos en los que no se pueda evitar la coadministración de estos medicamentos con ezetimiba-atorvastatina, se deberán considerar una dosis inicial y una dosis máxima de ezetimiba-atorvastatina menores y se recomienda una adecuada monitorización clínica de los pacientes.

Los inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Se ha observado un aumento del riesgo de miopatía asociado al uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción que evalúen los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de CYP3A4, y su coadministración con ezetimiba-atorvastatina puede causar un aumento de la exposición a atorvastatina. Por tanto, se deberá considerar una dosis máxima menor de ezetimiba-atorvastatina y se recomienda una adecuada monitorización clínica de los pacientes, cuando se utilice de forma simultánea con inhibidores moderados de CYP3A4. Se recomienda una monitorización clínica adecuada tras el inicio del tratamiento con el inhibidor o después del ajuste de su dosis.

Inhibidores de la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP): La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de BCRP (p. ej., elbasvir y grazoprevir) puede producir un aumento de las

concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por tanto, se debe considerar un ajuste de dosis de atorvastatina dependiendo de la dosis prescrita. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con atorvastatina aumenta las concentraciones plasmáticas de atorvastatina 1,9 veces; por tanto, la dosis de ezetimiba-atorvastatina no debe exceder de 10/20 mg al día en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que contienen elbasvir o grazoprevir.

Inductores del citocromo P450 3A4: La administración concomitante de atorvastatina e inductores del citocromo P450 3A4 (p. ej., efavirenz, rifampicina o hierba de San Juan) puede producir reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo dual de interacción de rifampicina (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador de captación hepático OATP1B1), se recomienda administrar al mismo tiempo ezetimiba-atorvastatina y rifampicina, ya que la administración de atorvastatina posterior a la de rifampicina se ha asociado a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. No obstante, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en hepatocitos y si no se puede evitar la administración concomitante, los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados en relación con la eficacia.

Inhibidores de proteínas transportadoras: Los inhibidores de proteínas transportadoras (p. ej. ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores de captación en hepatocitos sobre las concentraciones de atorvastatina en estas células. Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda una reducción de la dosis de ezetimiba-atorvastatina y la monitorización clínica de la eficacia.

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

Ezetimiba: El uso de ezetimiba solo se asocia a acontecimientos relacionados con el músculo, incluida la rabdomiólisis. Por tanto, el riesgo de que aparezcan estos acontecimientos puede aumentar con el uso simultáneo de derivados de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una vigilancia clínica apropiada de estos pacientes.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (en aproximadamente un 25%) cuando se administró colestipol simultáneamente con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores con la administración conjunta de atorvastatina y colestipol que cuando cada medicamento se administró por separado.

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

Colchicina: Aunque no se hayan llevado a cabo estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han descrito casos de miopatía asociada a la administración conjunta de atorvastatina y colchicina, y se deberá tener precaución al recetar atorvastatina con colchicina.

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

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

- Efectos de ezetimiba-atorvastatina sobre la farmacocinética de otros medicamentos:

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

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

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

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

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

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

Mujeres potencialmente fértiles:

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

Embarazo:

La aterosclerosis es un proceso crónico y generalmente la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo podría tener un leve impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria.

El uso de ezetimiba-atorvastatina está contraindicado durante el embarazo. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba-atorvastatina durante el embarazo. No se debe utilizar ezetimiba-atorvastatina en mujeres que están embarazadas, están intentando quedar embarazadas o sospechan que están embarazadas. El tratamiento con ezetimiba-atorvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada.

La administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina en ratas gestantes indicó que había un aumento relacionado con la combinación en estudio en

el cambio del esqueleto “reducción de la osificación de las esternebras” en el grupo tratado con una dosis alta de ezetimiba-atorvastatina. Este hecho podría estar relacionado con la disminución observada en los pesos corporales de los fetos. En conejas gestantes se observó una baja incidencia de deformidades esqueléticas (esternebras fusionadas, vértebras caudales fusionadas y variación asimétrica de las esternebras).

No se ha establecido la seguridad de atorvastatina en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo 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. El tratamiento materno con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, precursor en la biosíntesis del colesterol.

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

Lactancia:

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

Fertilidad:

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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Ezetimiba-atorvastatina tiene un efecto inapreciable sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos.

REACCIONES ADVERSAS:

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

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Gripe
	No conocida	Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad, que incluye anafilaxia, angioedema, erupción y urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Apetito disminuido; anorexia; hiperglucemia; hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Depresión; insomnio; trastornos del sueño
	No conocida	Pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Mareos; disgeusia; cefalea; parestesia
	No conocida	Hipoestesia; amnesia; neuropatía periférica; miastenia grave
Trastornos oculares	No conocida	Visión borrosa; deterioro visual; miastenia ocular
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	Acúfenos; pérdida de audición
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Bradicardia sinusal
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Sofocos
	No conocida	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Disnea
	No conocida	Tos; dolor faringolaríngeo; epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarrea
	Poco frecuente	Molestias abdominales; distensión abdominal; dolor abdominal; dolor en la parte inferior del abdomen; dolor en la parte superior del abdomen; estreñimiento; dispepsia; flatulencia; deposiciones frecuentes; gastritis; náuseas; molestias estomacales
	No conocida	Pancreatitis; enfermedad por reflujo gastroesofágico; eructos; vómitos; boca seca
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Hepatitis; colelitiasis; colecistitis; colestasis; insuficiencia hepática mortal y no mortal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Acné; urticaria

	No conocida	Alopecia; erupción cutánea; prurito; eritema multiforme; edema angioneurótico; dermatitis ampollar que incluye eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia
	Poco frecuentes	Artralgia; dolor de espalda; fatiga muscular; espasmos musculares; debilidad muscular; dolor en una extremidad
	No conocida	Miopatía/rabdomiólisis; rotura muscular; tendinopatía, en ocasiones complicada por una rotura; dolor de cuello; hinchazón articular; miositis; síndrome tipo lupus; miopatía necrotizante inmunomediada
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Astenia; fatiga; malestar general; edema
	No conocida	Dolor torácico; dolor; edema periférico; pirexia
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	aumento de la ALT y/o AST; aumento de la fosfatasa alcalina; aumento de la CK; aumento de la gamma-glutamyltransferasa; aumento de las enzimas hepáticas, prueba de función hepática anormal, aumento de peso
	No conocida	Leucocitos en orina positivos

Valores de laboratorio:

En estudios clínicos controlados, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes en las transaminasas séricas (ALT y/o AST $\geq 3 \times$ LSN, consecutivas) fue del 0,6% para los pacientes tratados con ezetimibatorvastatina. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y volvieron a los valores basales espontáneamente o después de discontinuar el tratamiento.

Se han notificado los siguientes acontecimientos adversos asociados al uso de algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamiento a largo plazo.
- Diabetes mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ 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 las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIS:

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

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

Debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa el aclaramiento de atorvastatina.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos.
Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

CERTIFICADO N°: 53.730

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (MONTE VERDE S.A.).

Fecha de última revisión: ___/___/___



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370

ATOR + EZE_CO y CR_PROSP_DB_V03_AEMPS_JUL 2023_ARG



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-149196908 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.23 19:51:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.23 19:51:13 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

COLMIBE®

ATORVASTATINA 10 mg + EZETIMIBE 10 mg
ATORVASTATINA 20 mg + EZETIMIBE 10 mg
ATORVASTATINA 40 mg + EZETIMIBE 10 mg
Comprimidos y Comprimidos Recubiertos – Vía oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es COLMIBE y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar COLMIBE.
- 3- ¿Cómo tomar COLMIBE?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.

1-¿QUÉ ES COLMIBE Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

COLMIBE es un medicamento que disminuye los niveles altos de colesterol. COLMIBE contiene atorvastatina y ezetimiba.

Ambos componentes permiten disminuir los niveles de colesterol total, colesterol LDL (colesterol “malo”) y triglicéridos que circulan en la sangre. Además, COLMIBE eleva las concentraciones del colesterol HDL (colesterol “bueno”).

COLMIBE actúa reduciendo el colesterol de dos maneras. Reduce el colesterol absorbido en el tracto digestivo, así como el colesterol que su cuerpo produce por sí mismo.

COLMIBE se usa en pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol únicamente con la dieta. Mientras toma este medicamento deberá seguir una dieta reductora del colesterol.

COLMIBE se utiliza en pacientes adultos con:

- Niveles elevados de colesterol en sangre (hipercolesterolemia primaria [familiar heterocigota y no familiar]) o niveles elevados de triglicéridos en sangre (hiperlipidemia mixta), que no están bien controlados con una estatina sola o que están utilizando una estatina y ezetimiba en comprimidos separados.
- Una enfermedad hereditaria (hipercolesterolemia familiar homocigota), la cual aumenta el nivel de colesterol en la sangre. También puede recibir otros tratamientos.
- Enfermedad cardíaca, ya que COLMIBE reduce el riesgo de: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cirugía para aumentar el flujo sanguíneo del corazón u hospitalización por dolor en el pecho.

COLMIBE no le ayuda a reducir peso.

2- ANTES DE TOMAR COLMIBE:

No tome COLMIBE:

- Si es alérgico a atorvastatina, ezetimiba o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si tiene o ha tenido alguna vez una enfermedad que afecte al hígado.
- Si ha tenido algún resultado anormal inexplicable en los análisis de sangre de la función hepática.
- Si está embarazada, está tratando de quedar embarazada o está dando el pecho.
- Si toma la combinación de glecaprevir/pibrentasvir en el tratamiento de la hepatitis C.

Tenga especial cuidado:

Debe consultar a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar COLMIBE:

- Si ha sufrido un accidente cerebrovascular previo con hemorragia intracraneal, o presenta pequeños acúmulos de líquido en el cerebro derivados de accidentes cerebrovasculares anteriores.
- Si tiene problemas renales.
- Si su glándula tiroides tiene baja actividad (hipotiroidismo).

- Si ha tenido dolores o molestias musculares recurrentes o inexplicables o antecedentes personales o familiares de problemas musculares.
- Si ha experimentado problemas musculares previos durante el tratamiento con otros medicamentos reductores de lípidos (p. ej., otros medicamentos que contienen "estatinas" o "fibratos").
- Si consume habitualmente grandes cantidades de alcohol.
- Si tiene antecedentes de enfermedad hepática.
- Si es mayor de 70 años.
- Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a algunos azúcares.
- Si usted está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento que contenga ácido fusídico, (utilizado para el tratamiento de la infección bacteriana) por vía oral o por inyección. La combinación de ácido fusídico y COLMIBE puede producir problemas musculares graves (rabdomiólisis).
- Si tiene o ha tenido miastenia (una enfermedad que cursa con debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar) o miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares), ya que las estatinas a veces pueden agravar la enfermedad o provocar la aparición de miastenia.
- Si padece insuficiencia respiratoria grave.

Contacte con su médico lo antes posible si experimenta dolores musculares inexplicables, sensibilidad, o debilidad muscular mientras está tomando COLMIBE. Esto es debido a que en raras ocasiones, los problemas musculares pueden ser graves, incluyendo rotura muscular provocando daño renal. Se sabe que atorvastatina provoca problemas musculares y también se han comunicado problemas musculares con ezetimiba.

Informe también a su médico o farmacéutico si presenta debilidad muscular constante. Podrían ser necesarias pruebas y medicamentos adicionales para diagnosticar y tratar este problema.

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores (o no está seguro), consulte a su médico antes de empezar a tomar COLMIBE, ya que su médico necesitará realizarle un análisis de sangre antes de iniciar su tratamiento con COLMIBE, y posiblemente durante el mismo, para prever el riesgo que presenta de experimentar efectos adversos musculares. Se sabe que el riesgo de sufrir efectos adversos musculares, p.ej., rabdomiólisis, aumenta cuando se toman ciertos medicamentos de manera simultánea.

Mientras usted esté tomando este medicamento su médico controlará si usted tiene diabetes o riesgo de desarrollar diabetes. Este riesgo de diabetes aumenta si usted tiene altos niveles de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta.

Comuníquese a su médico todos sus problemas médicos, incluidas las alergias.

Debe evitar el uso combinado de COLMIBE y fibratos (ciertos medicamentos para reducir el colesterol).

Tenga en cuenta que:

El uso de COLMIBE no está recomendado en niños y adolescentes.

Debe comunicar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos adquiridos con o sin receta, suplementos vitamínicos o productos naturales.

Existen algunos medicamentos que pueden modificar el efecto de COLMIBE o cuyos efectos pueden verse afectados por COLMIBE. Este tipo de interacción podría disminuir la eficacia de uno o ambos medicamentos. Por otro lado, también podría aumentar el riesgo o gravedad de los efectos adversos, incluido un trastorno grave en el que se produce la destrucción del músculo, conocido como “rabdomiólisis”, como por ejemplo:

- Ciclosporina (utilizado a menudo en pacientes trasplantados).
- Eritromicina, claritromicina, telitromicina, ácido fusídico, rifampicina (para tratar infecciones bacterianas).
- Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, posaconazol (para tratar infecciones por hongos).
- Gemfibrozil, otros fibratos, ácido nicotínico, derivados, colestipol, colestiramina (para regular los niveles de lípidos).
- Algunos bloqueantes de los canales de calcio utilizados para el tratamiento de la angina de pecho o la presión arterial alta, p. ej., amlodipino, diltiazem.
- Digoxina, verapamilo, amiodarona (regulan el ritmo cardíaco).
- Medicamentos utilizados en el tratamiento del VIH, p. ej., ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, la combinación de tipranavir/ritonavir.
- Algunos medicamentos utilizados en el tratamiento de la hepatitis C, p. Ej., telaprevir, boceprevir y la combinación de elbasvir/grazoprevir.

- Daptomicina (antibiótico).

Si tiene que tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana, temporalmente, tendrá que dejar de usar este medicamento. Su médico le indicará cuándo podrá reiniciar el tratamiento con COLMIBE. El uso de COLMIBE con ácido fusídico raramente puede producir debilidad muscular, sensibilidad o dolor (rabdomiólisis).

Otros medicamentos que se sabe que interaccionan con COLMIBE:

- Anticonceptivos orales.
- Estiripentol (anticonvulsivante utilizado para tratar la epilepsia).
- Cimetidina (usado para la acidez de estómago y las úlceras pépticas).
- Fenazona (analgésico).
- Antiácidos (productos para el tratamiento de la indigestión que contienen aluminio o magnesio).
- Warfarina, fenprocumón, acenocumarol o fluindiona (evitan la formación de coágulos de sangre).
- Colchicina (para tratar la gota).
- Hierba de san Juan (para tratar la depresión).

No debe tomar más de uno o dos vasos pequeños de jugo de pomelo al día, ya que grandes cantidades de jugo de pomelo pueden alterar los efectos de COLMIBE.

Debe evitar el consumo de cantidades excesivas de alcohol mientras toma este medicamento.

No tome COLMIBE si está embarazada, si está tratando de quedar embarazada o si cree que podría estar embarazada.

No tome COLMIBE si puede quedar embarazada, a menos que utilice métodos anticonceptivos fiables. Si se queda embarazada mientras está tomando COLMIBE, deje de tomarlo inmediatamente e informe a su médico.

No tome COLMIBE si está en periodo de lactancia.

Aún no se ha probado la seguridad de COLMIBE durante el embarazo y la lactancia. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

No se espera que COLMIBE interfiera en su capacidad para conducir o usar máquinas. Sin embargo, debe tener en cuenta que algunas personas sufren

mareos después de tomar COLMIBE.

Los comprimidos recubiertos de COLMIBE contienen un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

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

3- ¿CÓMO TOMAR COLMIBE?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

Su médico determinará la dosis por comprimido apropiada para usted, dependiendo de su tratamiento actual y de la situación de su riesgo personal. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Antes de empezar a tomar COLMIBE, debe estar siguiendo una dieta para reducir el colesterol.

Deberá continuar con esta dieta reductora del colesterol mientras tome COLMIBE.

La dosis recomendada es un comprimido de COLMIBE una vez al día por vía oral.

Tome COLMIBE en cualquier momento del día. Puede tomarlo con o sin alimentos.

Si su médico le ha recetado COLMIBE junto con colestiramina o cualquier otro secuestrante de ácidos biliares (medicamentos que reducen los niveles de colesterol), debe tomar COLMIBE por lo menos 2 horas antes o 4 horas después de tomar el secuestrante de ácidos biliares.

Si olvidó tomar COLMIBE:

No tome una dosis extra; al día siguiente, tome su cantidad normal de COLMIBE a la hora de siempre.

Si toma más COLMIBE del que debe:

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves, deje de tomar sus comprimidos e informe inmediatamente a su médico, o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo:

- Reacciones alérgicas graves que provocan hinchazón de la cara, la lengua y la garganta y que pueden causar gran dificultad para respirar.
- Enfermedad grave cuyos síntomas son exfoliación intensa e inflamación cutáneas, formación de ampollas en la piel, boca, ojos, genitales y fiebre; erupción cutánea con manchas rosas o rojas, especialmente en las palmas de las manos o las plantas de los pies, que pueden derivar en ampollas.
- Debilidad, sensibilidad o dolor muscular y especialmente, si se produce a la vez, sensación de malestar o temperatura alta que puede estar producida por una destrucción anormal del músculo que puede ser potencialmente mortal y desencadenar problemas renales.
- Síndrome tipo lupus (incluyendo erupción, trastornos articulares y efectos sobre las células de la sangre).

Consulte con su médico lo antes posible si experimenta problemas asociados a la aparición inesperada o inusual de hemorragias o hematomas, dado que este hecho puede ser indicativo de una dolencia hepática.

Los efectos adversos que se pueden presentar con frecuencia (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes) asociados al uso de COLMIBE son:

- Diarrea
- Dolores musculares

Con poca frecuencia (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) se han notificado:

- Gripe
- Depresión, problemas para dormir, trastorno del sueño
- Mareo, dolor de cabeza, sensación de hormigueo
- Latido cardiaco lento
- Sofocos
- Ahogos
- Dolor abdominal, hinchazón abdominal, estreñimiento, indigestión, flatulencia, deposiciones frecuentes, inflamación del estómago, náuseas, molestias estomacales, malestar estomacal
- Acné, habones
- Dolor en las articulaciones, dolor de espalda, calambres musculares en las piernas, fatiga muscular, espasmos o debilidad muscular, dolor en los brazos y las piernas
- Debilidad inusual, sensación de cansancio o malestar, inflamación especialmente en los tobillos (edema)
- Aumento de algunas pruebas de la función hepática o muscular (CK) en los análisis de sangre de laboratorio
- Ganancia de peso

Se han notificado los siguientes efectos adversos con frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Miastenia grave (una enfermedad que provoca debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar),
- Miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares).

Adicionalmente se han notificado los siguientes efectos adversos en personas que toman comprimidos recubiertos de COLMIBE, atorvastatina sola o ezetimiba solo:

- Reacciones alérgicas que incluyen inflamación de la cara, labios, lengua y/o garganta que pueden provocar dificultad para respirar o tragar (que precisan tratamiento médico inmediato)

- Erupción cutánea enrojecida y, en ocasiones en forma de diana
- Problemas hepáticos
- Tos
- Acidez
- Disminución del apetito; falta de apetito
- Presión arterial alta
- Erupción cutánea y picazón; reacciones alérgicas que incluyen la aparición de erupción cutánea y habones
- Lesión traumática de tendón
- Cálculos biliares o inflamación de la vesícula biliar (que puede provocar dolor abdominal, náuseas o vómitos)
- Inflamación del páncreas, a menudo acompañada de dolor abdominal intenso
- Disminución del recuento de células sanguíneas, que puede producir hematomas/hemorragias (trombocitopenia)
- Inflamación de los conductos nasales; hemorragia nasal
- Dolor de cuello; dolor en el pecho; dolor de garganta
- Aumento o disminución de los niveles sanguíneos de azúcar (si padece diabetes deberá hacer un seguimiento exhaustivo de sus niveles de glucosa en sangre)
- Pesadillas
- Entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y de los pies
- Disminución de la sensibilidad al dolor o al tacto
- Alteración del sentido del gusto; boca seca
- Pérdida de memoria
- Zumbido en los oídos y/o en la cabeza; pérdida de audición
- Vómitos, eructos
- Pérdida de cabello
- Temperatura alta
- Presencia de glóbulos blancos en los análisis de orina
- Visión borrosa; alteraciones visuales
- Ginecomastia (aumento del tamaño de la mama en hombres)

Posibles efectos adversos notificados con algunas estatinas:

- Disfunción sexual
- Depresión
- Problemas respiratorios, lo que incluye tos persistente y/o ahogos o fiebre
- Diabetes. Es más probable si usted tiene altos niveles de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta. Su médico le controlará mientras esté tomando este medicamento

- Dolor, sensibilidad o debilidad muscular constante y especialmente, si se produce a la vez, sensación de malestar o temperatura alta que puede que no desaparezca tras suspender el tratamiento con COLMIBE (frecuencia no conocida)

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información, informe a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

Mantener a temperatura ambiente preferentemente entre 15 y 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

Fórmula:

Cada comprimido de Atorvastatina 10 mg + Ezetimibe 10 mg, contiene:

Atorvastatina	10,0000 mg
<i>Equivalente a atorvastatina cálcica</i>	<i>10,3400 mg</i>
Ezetimibe	10,0000 mg
Lactosa	
Lauril sulfato de sodio	
Croscarmelosa sódica	
Almidón glicolato sódico	
Dióxido silicio coloidal	
Celulosa microcristalina	
Povidona K30	
Estearil fumarato sódico	

Cada comprimido de Atorvastatina 20 mg + Ezetimibe 10 mg, contiene:

Atorvastatina	20,0000 mg
<i>Equivalente a atorvastatina cálcica</i>	20,6800 mg
Ezetimibe	10,0000 mg
Lactosa	
Lauril sulfato de sodio	
Croscarmelosa sódica	
Almidón glicolato sódico	
Dióxido silicio coloidal	
Celulosa microcristalina	
Povidona K30	
Estearil fumarato sódico	

Cada comprimido de Atorvastatina 40 mg + Ezetimibe 10 mg, contiene:

Atorvastatina	40,0000 mg
<i>Equivalente a atorvastatina cálcica trihidrato</i>	43,3000 mg
Ezetimibe	10,0000 mg
Lactosa	
Lauril sulfato de sodio	
Croscarmelosa sódica	
Almidón glicolato sódico	
Dióxido silicio coloidal	
Celulosa microcristalina	
Povidona K30	
Estearil fumarato sódico	

Cada comprimido recubierto de Atorvastatina 10 mg + Ezetimibe 10 mg, contiene:

Atorvastatina	10,0000 mg
<i>Equivalente a Atorvastatina cálcica trihidrato</i>	10,8247 mg
Ezetimibe	10,0000 mg
Lactosa	
Lauril sulfato de sodio	
Povidona	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearil fumarato sódico	

Carbonato de calcio
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilmetilcelulosa
Óxido de hierro amarillo (CI: 77492)
Opadry

Cada comprimido recubierto de Atorvastatina 20 mg + Ezetimibe 10 mg, contiene:

Atorvastatina	20,0000 mg
<i>Equivalente a Atorvastatina cálcica trihidrato</i>	<i>21,6494 mg</i>
Ezetimibe	10,0000 mg
Lactosa	
Lauril sulfato de sodio	
Povidona	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearil fumarato sódico	
Carbonato de calcio	
Celulosa microcristalina	
Hidroxipropilmetilcelulosa	
Óxido de hierro negro (CI: 77499)	
Opadry	

Cada comprimido recubierto de Atorvastatina 40 mg + Ezetimibe 10 mg, contiene:

Atorvastatina	40,0000 mg
<i>Equivalente a Atorvastatina cálcica trihidrato</i>	<i>43,2987 mg</i>
Ezetimibe	10,0000 mg
Lactosa	
Lauril sulfato de sodio	
Povidona	
Croscarmelosa sódica	
Dióxido de silicio coloidal	
Estearil fumarato sódico	
Carbonato de calcio	
Celulosa microcristalina	
Hidroxipropilmetilcelulosa	
Óxido de hierro rojo (CI: 77491)	
Opadry	

Presentaciones:

Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos.

Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

CERTIFICADO N°: 53.730

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (MONTE VERDE S.A.).

Fecha de última revisión: ____/____/____



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-149196908 inf pac

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.23 19:52:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.23 19:52:38 -03:00