FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COLMIBE 40/10
ATORVASTATINA 40 mg + EZETIMIBA 10 mg
Comprimidos

Industria Argentina Venta Bajo Receta

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

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

Principios activos:	
Ezetimiba	10 mg
Atorvastatina	40 mg
(como atorvastatina cálcica trihidrato)	

Excipientes c.s.:

Lactosa monohidrato
Lauril sulfato de sodio
Croscarmelosa sódica
Almidón glicolato sódico
Dióxido de silicio coloidal
Celulosa microcristalina
Povidona K30
Estearil fumarato sódico

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agentes modificadores de los lípidos, Inhibidores de la HMG-CoA reductasa encombinación con otros fármacos modificadores de los lípidos.

Código ATC**:** C10BA05.

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

INDICACIONES:

Prevención de acontecimientos cardiovasculares:

COLMIBE está indicado para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidentecerebrovascular no mortal, hospitalización por angina de pecho inestable o necesidad de revascularización) en pacientes con enfermedad coronaria (EC).

Hipercolesterolemia primaria:

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

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH):

COLMIBE está indicado para reducir los niveles elevados de C-total y C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) 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]).

FARMACOLOGÍA:

Colmibe:

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. COLMIBE 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

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

del colesterol.

Ezetimiba:

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 fíbrico 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 [^{14}C]-colesterol sin efecto sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

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

Atorvastatina reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y los nivelesde 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.

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

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.

FARMACOCINÉTICA:

COLMIBE 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 administra como COLMIBE comprimidos son comparables a los descriptos para los comprimidos individuales.

Ezetimiba:

Tras su administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente con un glucurónido fenólico que es farmacológicamenteactivo (ezetimiba-glucurónido). La media de las concentraciones máximas plasmáticas (C_{max}) tiene lugar 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-

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

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 el complejo 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 ≥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 el complejo 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 el complejo 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 se metaboliza por el citocromo P450 3A4 a derivados orto- y parahidroxilados y a varios productos de la beta-oxidación. Aparte 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.

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

Eliminación:

Tras la administración oral de ezetimiba marcado con C^{14} (20 mg) a voluntarios, 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/oextrahepático. 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.

Pacientes pediátricos:

La absorción y el metabolismo de ezetimiba son similares en niños y adolescentes(10 a 18 años) y adultos. Con respecto a ezetimiba total, no hay diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datosfarmacocinéticos en niños menores de 10 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes (9 a 17 años) incluye a pacientes con HFHo,HFH 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

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.
CL--2400104

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 conenfermedad renal grave (n=8; ClCr medio < 30 mL/min/1,73 m^2), el valor medio del AUC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n=9). Un paciente adicional de este estudio (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.

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

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:

Atorvastatina:

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 delriesgo de rabdomiolisis. 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.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE USO:

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

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

Hipercolesterolemia primaria:

El intervalo de dosis de COLMIBE oscila entre 10/10 mg/día y 10/80 mg/día. La dosis inicial recomendada es 10/10 o 10/20 mg una vez al día. Los pacientes que necesitan una mayor reducción del C-LDL (más del 55%), pueden comenzar con 10/40 mg una vez por día.

Posteriormente al inicio o al ajuste de la dosis de este medicamento, los niveles delípidos deben analizarse dentro de las 2 semanas o más y la dosis debe ajustarse de manera acorde.

Hipercolesterolemia familiar homocigota:

La dosis de COLMIBE para los pacientes con HF homocigota es de 10/40 mg a 10/80 mg al día. COLMIBE debe utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o si estos tratamientos no están disponibles.

Coadministración con secuestrantes de ácidos biliares:

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

Pacientes de edad avanzada:

No se precisa ajuste de dosis en pacientes ancianos.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de COLMIBE en niños. No se disponede datos. No se recomienda el tratamiento con este medicamento.

Pacientes con insuficiencia hepática:

COLMIBE se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. COLMIBE está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

No se requiere ningún ajuste de la dosificación para pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de 5 a 6 en la escala Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento con este medicamento en pacientes con disfunción hepática moderada(puntaje de 7 a 9 en la escala Child-Pugh) o

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

grave (puntaje de > 9 en la escala Child-Pugh).

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Forma de administración:

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

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.
- Embarazo y lactancia, y mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas adecuadas. Este medicamento solamente debe administrarsea mujeres en edad fértil que tengan escasa probabilidad de concebir y hayan sido informadas del peligro potencial hacia el feto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Miopatía/rabdomiólisis:

En la experiencia postcomercialización con ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis estaban tomando 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 sesabe que están asociados a un alto riesgo de rabdomiólisis.

COLMIBE contiene atorvastatina. Atorvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar excepcionalmente al músculo esquelético y provocar mialgia, miositis y miopatía, que pueden progresar a rabdomiólisis, una enfermedad potencialmente mortal que se caracteriza

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

por unos niveles significativamente elevados de creatina cinasa (CK) (>10 veces el límite superior de la normalidad [LSN]), mioglobinemia y mioglobinuria, que puede desembocar en insuficiencia renal.

Antes del inicio del tratamiento:

COLMIBE debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a rabdomiolisis. Deben determinarse los niveles de creatina cinasa (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, ezetimiba o fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o consumo de cantidades importantesde alcohol.
- En ancianos (> 70 años), la necesidad de estas determinaciones debe valorarse dependiendo de la presencia de otros factores que predisponen al desarrollo de rabdomiolisis.
- 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 x LSN), no se debe iniciar el tratamiento.

Determinación de la creatina cinasa (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 ó 7 días después, para confirmar estos resultados.

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

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.
- Si tales síntomas aparecen mientras el paciente esté recibiendo tratamiento con COLMIBE, 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 COLMIBE o la introducción de otromedicamento que contenga una estatina, a la dosis más baja y con estrecha monitorización.
- Se debe suspender el tratamiento con COLMIBE 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 rabdomiolisis.
- 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 persistena pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

A consecuencia del componente atorvastatina de COLMIBE, el riesgo de rabdomiólisis se incrementa cuando es administrado de forma simultánea con determinados medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmáticade atorvastatina, 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, etc.). El riesgo de miopatía también se puede ver incrementado con el uso simultáneo de gemfibrozil y otros derivados del ácido fíbrico, boceprevir, eritromicina, niacina, telaprevir, o la

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

combinación de tipranavir/ritonavir. 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 COLMIBE, 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 COLMIBE. Asimismo, en el caso de los inhibidorespotentes de CYP3A4, se deberá valorar una dosis inicial menor de COLMIBE 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 rabdomiólisis (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 COLMIBE y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

No se recomienda el uso concomitante de COLMIBE y ácido fusídico, por lo tanto, se puede considerar la suspensión temporal del tratamiento con COLMIBE durante una terapia con ácido fusídico.

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

Enzimas hepáticas:

En ensayos clínicos controlados en los que se administró ezetimiba junto a una estatina, 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 funciónhepática. 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 COLMIBE o su retirada.

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

Insuficiencia hepática:

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

Fibratos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba administrada con fibratos; por tanto, no se recomienda la administración conjunta de COLMIBE y fibratos (ver interacciones).

Ciclosporina:

Se deberá tener precaución al iniciar el tratamiento con COLMIBE en el caso de tratamiento con ciclosporina. Se deberán monitorizar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes que reciben COLMIBE y ciclosporina (ver interacciones).

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

Anticoagulantes:

Si COLMIBE se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe ser vigilado apropiadamente (ver interacciones).

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

Un análisis retrospectivo 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 antecedentesde ictus hemorrágico o infarto lacunar al inicio del 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 riesgopotencial de ictus 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 enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con COLMIBE.

Diabetes mellitus:

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glicemia y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes pueden producir hiperglicemia. Este riesgo, sin embargo, se compensa con la reducción del riesgo vascular asociado alas estatinas, por tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glicemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC>30 kg/m^2, triglicéridos aumentados, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las guías nacionales.

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

Excipientes:

COLMIBE 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.

INTERACCIONES:

El uso de ezetimiba sola 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.

Interacciones farmacodinámicas:

Atorvastatina, un componente de COLMIBE, se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de proteínas transportadoras, p. ej., el transportador de captación en hepatocitos OATP1B1. 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 COLMIBE y otros medicamentos que poseen la capacidad de inducir miopatía, como los derivados del ácido fíbrico y ezetimiba.

Interacciones farmacocinéticas:

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

Efectos de otras drogas sobre COLMIBE - 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.

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

***Colestiramina*:**

La administración concomitante de colestiramina disminuye el área bajo la curva (AUC) media de ezetimiba 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 COLMIBE al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción.

Ciclosporina:

Debido al aumento en el AUC tanto de ezetimiba como de ciclosporina, se deberá tener precaución al iniciar el tratamiento con COLMIBE en el caso de tratamiento con ciclosporina. Se deberán monitorizar las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciban COLMIBE y ciclosporina.

Fibratos:

La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumenta las concentraciones de ezetimiba. Aunque estos incrementos no se consideran clínicamente significativos, no se recomienda la administración conjunta de COLMIBE y fibratos.

Inhibidores de CYP3A4:

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 e inhibidores de la proteasa del VIH, incluidos ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) (Ver tabla 1). En aquellos casos en los que no se pueda evitar la coadministración de estos medicamentos con COLMIBE, se deberán considerar una dosis inicial y una dosis máxima de COLMIBE menores y se recomienda una adecuada monitorización clínica de los pacientes.

Los inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., eritromicina, diltiazem, verapamilo yfluconazol) 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

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

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 COLMIBE puede causar un aumento de la exposición a atorvastatina. Por tanto, se deberá considerar una dosis máxima menor de COLMIBE 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 conel inhibidor o después del ajuste de su dosis.

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 COLMIBE 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 aumentarla 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 COLMIBE y la monitorización clínica de la eficacia.

Gemfibrozilo/derivados del ácido fíbrico:

El uso de fibratos en monoterapia se asocia ocasionalmente a acontecimientos relacionados con el músculo, incluida la rabdomiólisis. El

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

riesgo de que aparezcan estos acontecimientos se puede ver incrementado con el uso simultáneo de derivados del ácido fíbrico y atorvastatina.

Colestipol:

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son inferiores cuando se administra colestipol simultáneamente con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos son mayores con la administración conjunta de atorvastatina y colestipol que cuando cada medicamento se administra por separado.

Ácido fusídico:

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis 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 rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de atorvastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico.

Colchicina:

Se han descrito casos de miopatía asociada a la administración conjunta de atorvastatina y colchicina, y se deberá tener precaución al recetar atorvastatinacon colchicina.

Boceprevir:

La exposición a atorvastatina se ve incrementada cuando se administra junto con boceprevir. Cuando sea necesaria su coadministración con COLMIBE, se deberá considerar comenzar el tratamiento con la menor dosis posible de COLMIBE, 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 COLMIBE, la dosis de COLMIBE no deberá sobrepasar una dosis diaria de 10/20 mg durante su administración conjunta con boceprevir.

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

Efectos de COLMIBE sobre otras drogas.CYP:

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

Anticoagulantes:

Ha habido informes después de la comercialización de aumentos del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o fluindiona.

Si COLMIBE se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser monitorizado adecuadamente.

Digoxina:

Cuando se coadministran digoxina y atorvastatina, la concentración de digoxina en el estado de equilibrio aumenta levemente. 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 en el tiempo de protrombina. 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 COLMIBE en aquellos pacientes que reciban anticoagulantescumarínicos, 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

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

protrombina se pueden monitorizar en los intervalos recomendados habitualmente en los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se modifica la dosis de COLMIBE 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.

Tabla 1.Coadministración con inhibidores fuertes del CYP y recomendaciones

Medicamento coadministrado	**Recomendación Clínica**
Tipranavir/Ritonavir Ciclosporina	En los casos en los que sea necesaria la coadministración con COLMIBE, no superar la dosis de 10/10 mg al día. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Lopinavir/Ritonavir Claritromicina	En los casos en los que sea necesaria la coadministración con COLMIBE, se recomienda el usode dosis de mantenimiento inferiores. A dosis de COLMIBE que superen 10/20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Saquinavir/Ritonavir Darunavir/Ritonavir Itraconazol Fosamprenavir/Ritonavir Fosamprenavir	En los casos en los que sea necesaria la coadministración con COLMIBE, se recomienda el usode dosis de mantenimiento inferiores. A dosis de COLMIBE que superen 10/40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Jugo de pomelo	No se recomienda la toma simultánea de grandescantidades de jugo de pomelo y COLMIBE.

EMBARAZO:

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

COLMIBE está contraindicado en el embarazo, en mujeres que puedan quedar embarazadas y durante la lactancia. Este medicamento solamente debe administrarse a mujeres fértiles cuando tengan escasas posibilidades

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

de concebiry hayan sido informadas de los peligros potenciales. Si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se debe interrumpir el tratamiento y se debe evaluar a la paciente para determinar el peligro potencial para el feto.

El colesterol sérico y los triglicéridos se incrementan en forma normal durante el embarazo. Los medicamentos para disminuir los lípidos no ofrecen beneficio durante el embarazo, porque el colesterol y sus derivados son necesarios para el desarrollo fetal normal.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de COLMIBE durante el embarazo.

La administración conjunta de ezetimiba y atorvastatina en ratas y conejas gestantes produjo alteraciones esqueléticas y disminución del peso fetales.

No se ha establecido la seguridad de atorvastatina sola en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Se ha informado raramente de anomalías congénitas trasla exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba sola durante el embarazo.

LACTANCIA:

COLMIBE está contraindicado durante la lactancia.

Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves, las mujeres que reciben COLMIBE no deben dar el pecho.

Los estudios realizados en ratas han demostrado que ezetimiba se secreta en la leche materna. En ratas, la concentración plasmática de atorvastatina y sus metabolitos activos es similar a la de la leche. Se desconoce si los principios activos de COLMIBE se secretan en la leche materna humana.

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MÁQUINAS:

COLMIBE 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 siguientes reacciones adversas fueron observadas en pacientes tratados con la coadministración de ezetimiba + atorvastatina en estudios clínicos.

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

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones einfestaciones	Gripe	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión; insomnio; trastornos del sueño	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareos; disgeusia; cefalea; parestesia	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Bradicardia sinusal	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Sofocos	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	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	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné; urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Frecuentes
	Artralgia; dolor de espalda; fatigamuscular; espasmos musculares; debilidad muscular; dolor en las extremidades	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia; fatiga; malestar general;edema	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de la ALT y/o AST; aumento de la fosfatasa alcalina; aumento de la CK; aumento de la gamma-glutamiltransferasa; aumento de las enzimas hepáticas, prueba de función hepática anormal, aumento de peso.	Poco frecuentes

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

Valores de laboratorio:

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

Experiencia postcomercialización y en estudios clínicos:

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido notificadas con el uso y estudios clínicos después de la comercialización de ezetimiba + atorvastatina:

- *Infecciones e infestaciones:* Nasofaringitis.
- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Trombocitopenia.
- *Trastornos del sistema inmunitario:* Hipersensibilidad, que incluye anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria.
- *Trastornos del metabolismo y la nutrición:* Disminución del apetito; anorexia; hiperglicemia; hipoglicemia.
- *Trastornos psiquiátricos:* Pesadillas.
- *Trastornos del sistema nervioso:* Hipoestesia; amnesia; neuropatía periférica.
- *Trastornos oculares:* Visión borrosa; alteración de la visión.
- *Trastornos del oído y del laberinto:* Acúfenos; pérdida de audición.
- *Trastornos vasculares:* Hipertensión.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Tos; dolor faringolaríngeo;epistaxis.
- *Trastornos gastrointestinales:* Pancreatitis; reflujo gastroesofágico; eructos; vómitos; boca seca.
- *Trastornos hepatobiliares:* Hepatitis; colelitiasis; colecistitis; colestasis; insuficiencia hepática mortal y no mortal.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Alopecia; erupción cutánea; prurito; eritema multiforme; edema angioneurótico; dermatitis bullosa que incluye eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:*

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

Miopatía/rabdomiólisis; dolor de cuello; inflamación articular; miositis; miopatía necrosante inmunomediada (frecuencia no conocida).

- *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* Ginecomastia.
- *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* Dolor en elpecho; dolor; edema periférico; pirexia.
- *Exploraciones complementarias:* Análisis de orina positivo para leucocitos.
- *Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos:*
  Tendinopatía, en ocasiones complicada por una ruptura.

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 (glicemia en ayunas ≥5,6 mmol/l, IMC >30 kg/m^2, aumentode los triglicéridos o antecedentes de hipertensión).

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:

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

Ezetimiba:

Se han comunicado algunos casos de sobredosis; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las reacciones adversas comunicadas no han sido graves.

Atorvastatina:

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

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 25° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 comprimidos de Ezetimiba 10 mg + Atorvastatina 40 mg.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°24900/18 para el producto REG. ISP N° F-24355/23.