



CCEF-RC-0056-2025

SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CERTIFICADO DE CONDICIONES DE COMERCIALIZACIÓN

El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" de conformidad con lo establecido en los artículos 1, 18 y 19 de la Ley de Medicamentos, publicada en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 37.006 del 03 de Agosto de 2.000 establece las siguientes condiciones de comercialización a ser cumplidas:

NOMBRE DEL PRODUCTO: **ATORVASTATINA - EZETIMIBA 20 mg - 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

NOMBRE (S) GENÉRICO (S) / PRINCIPIO (S) ACTIVO (S): **ATORVASTATINA CALCICA - EZETIMIBA**

DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL (DCI): **ATORVASTATINA - EZETIMIBA**

CLASIFICACION: **ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA**

CATEGORIA DEL PRODUCTO: "B"

No. REGISTRO SANITARIO: **E.F.G.43.982/25**

FECHA DE APROBACION: 14-02-2025; VIGENTE HASTA: 14-02-2032

FABRICANTE: **LABORATORIOS LETI, S.A.V. / VENEZUELA**

FABRICANTE ADICIONAL: **NO APLICA**

FABRICANTE ENVASADOR: **NO APLICA**

FABRICANTE ENVASADOR ADICIONAL: **NO APLICA**

FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO: **TITAN LABORATORIES Pvt. Ltd. / INDIA**

REPRESENTANTE / TITULAR DEL REGISTRO: **GENVEN GENERICOS VENEZOLANOS, S.A.**

FARMACEUTICO PATROCINANTE: **MARIA MONTSERRAT SOLER DE LA IGLESIA**

PROPIETARIO: **GENVEN GENERICOS VENEZOLANOS, S.A. / VENEZUELA**

DE ACUERDO AL ARTÍCULO 35 DE LA LEY DE MEDICAMENTOS, DEBE COMUNICAR A LOS PRESCRIPTORES LO SIGUIENTE:

Indicaciones Terapéuticas:

Tratamiento de la hipercolesterolemia primario.

Tratamiento de la hiperlipidemia combinada (mixta).

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota y homocigótica, cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas es inadecuada.

Prevención de eventos isquémicos recurrentes en pacientes con dislipidemias y enfermedad coronaria.

Posología aprobada:

Dosis:

Adultos:

Un (1) comprimido recubierto de Atorvastatina 20 mg - Ezetimiba 10 mg al día.

Dosis máxima: Atorvastatina - Ezetimiba 80 mg - 10 mg por día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

Dosis en pacientes especiales:

Insuficiencia hepática o renal: Atorvastatina - Ezetimiba no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child Pugh >7). Atorvastatina - Ezetimiba está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa. No se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

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

Código de verificación #SREF-00020V0EF0E62024003262N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622) Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)

Página 1 de 8



CCEF-RC-0056-2025

entre pacientes ancianos y jóvenes tratados con Ezetimiba.

Modo de uso:

La combinación de Ezetimiba y Atorvastatina se administra por vía oral y se puede administrar como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. Se recomienda ingerir el comprimido recubierto con suficiente líquido (un vaso con agua, aproximadamente 250 mL). Los pacientes deben tragar los comprimidos completos y estos no deben triturarse, disolverse o masticarse.

Después de la iniciación y / o la titulación de Atorvastatina / Ezetimiba, los niveles de lípidos deben ser analizados dentro de 2 o más semanas y la dosis ajustada en consecuencia.

Advertencias:

Generales:

En la experiencia pos comercialización con Ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis y la mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis estaban tomando una estatina concomitantemente con Ezetimiba. La 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. La miopatía se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con cifras de creatinquinasa (CK) por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN). A veces se manifiesta como rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria y en muy raras ocasiones se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa elevados. El riesgo de miopatía es mayor en pacientes que toman Atorvastatina – Ezetimiba 80 - 10 mg. Por tanto, la dosis de Atorvastatina - Ezetimiba 80 - 10 mg sólo debe utilizarse en pacientes con hipercolesterolemia grave y con un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus objetivos de tratamiento con dosis más bajas y cuando los beneficios clínicos esperados superan a los riesgos potenciales. En pacientes que toman Atorvastatina– Ezetimiba 80 - 10 mg para los que se requiere un medicamento con el que interacciona, debe utilizarse dosis menores o un tratamiento alternativo basado en estatinas con menor potencial de interacciones farmacológicas.

El tratamiento con Atorvastatina – Ezetimiba deberá interrumpirse temporalmente unos días antes de someter al paciente a cirugía mayor programada y cuando se produzca cualquier proceso médico o quirúrgico importante. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal, mayores de 65 años, pacientes de sexo femenino, hipertiroidismo no controlado, disfunción hepática secundaria a rabdomiólisis, hipotensión arterial, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos endocrinos, electrolíticos e infecciones agudas y graves.

Alcoholismo, antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.

Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato.

Antes del inicio del tratamiento, se deberá medir el nivel de creatinina fosfoquinasa (CPK) en pacientes con insuficiencia renal, hipotiroidismo, antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios, antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato, antecedentes de enfermedad hepática, consumo excesivo de alcohol y edad avanzada (>70 años). Si los niveles basales de CPK están significativamente elevados (> 5 x LSN), no se debe iniciar el tratamiento. De elevarse significativamente la CPK durante el tratamiento, este debe suspenderse. El riesgo de rabdomiólisis se incrementa cuando se administra de forma simultánea medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de 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 gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibríco, boceprevir, eritromicina, niacina, telaprevir, o la combinación de tipranavir/ritonavir.

Se han observado en pacientes tratados con Atorvastatina y Ezetimiba, sucesivas elevaciones de las transaminasas (≥ 3 veces el límite superior de normalidad [LSN]) y por esto se deben realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente con carácter periódico. Esta deberá incluir controles de transaminasas, bilirrubina total y fraccionada, durante el tratamiento. Los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas deberán ser controlados hasta que las alteraciones se resuelvan. Si persiste un aumento de las transaminasas mayor de 3 veces el LSN, se recomienda la reducción de la dosis de Atorvastatina y Ezetimiba o su retirada. En pacientes con disfunción hepática se

Código de verificación #SREF-00020V0EF0E62024003262N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622) Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)

Página 2 de 8



CCEF-RC-0056-2025

debe realizar control periódico de funcionalismo hepático.

Cuando múltiples dosis de Atorvastatina y digoxina se administraron conjuntamente, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado estacionario aumentaron aproximadamente un 20%. Por este motivo los pacientes que toman digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Embarazo:

Atorvastatina - Ezetimiba, está contraindicado durante el embarazo. No se dispone de datos clínicos sobre el uso del producto durante el embarazo. Los estudios en animales a los que se les ha administrado el tratamiento combinado han demostrado toxicidad en la reproducción. Se ha informado raramente de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis prospectivo de aproximadamente 200 embarazos expuestos durante el primer trimestre a Atorvastatina o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la observada en la población general.

Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento de 2,5 veces o más en las anomalías congénitas en la incidencia general. Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que toman Atorvastatina u otro inhibidor de la HMGCoA reductasa estrechamente relacionado difiera de la observada en la población general, la administración de Atorvastatina a embarazadas puede reducir los niveles fetales de mevalonato, un precursor de la biosíntesis de colesterol. Por esta razón, Atorvastatina - Ezetimiba, no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, que quieran quedarse embarazadas o que sospechen que están embarazadas. El tratamiento con Atorvastatina - Ezetimiba, debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se haya comprobado que la mujer no está embarazada.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Lactancia:

Se ha demostrado que Ezetimiba se excreta en la leche materna. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Atorvastatina, Ezetimiba o a alguno de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal aguda.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Pacientes pediátricos.

Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables en las transaminasas.

Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir y nefazodona).

Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$).

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Muy raras ($< 1/10.000$).

Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y endatos de laboratorio).

Código de verificación #SREF-00020V0EF0E62024003262N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622) Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)

Página 3 de 8



CCEF-RC-0056-2025

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia, anemia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: Reacción de hipersensibilidad, anafilaxia, angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuencia no conocida: Disminución del apetito.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuente: Mareo, cefalea, insomnio, parestesias.

Frecuencia no conocida: Neuropatía periférica, pérdida de la memoria, confusión, depresión.

Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: Sofocos, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia no conocida: Tos, disnea, enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: Dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, náuseas, vómitos, sequedad de la boca, enfermedad por reflujo esofágico.

Frecuencia no conocida: Estreñimiento, pancreatitis, gastritis.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuencia no conocida: Hepatitis, ictericia, enfermedad hepática que puede ser letal, colecistitis y colelitiasis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Prurito, erupción, urticaria.

Frecuencia no conocida: Alopecia, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Mialgias.

Poco frecuentes: Artralgia, espasmos musculares, debilidad muscular, molestias musculo esqueléticas, dolor de cuello, dolor en las extremidades, lumbalgia.

Frecuencia no conocida: Rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda, tendinopatía con o sin rotura.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: Astenia, cansancio, malestar, edema periférico, dolor en el pecho. Frecuencia no conocida: Dolor, disfunción eréctil.

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: Elevación de ALT y/o AST; aumento de la CK.

Poco frecuentes: aumento de la bilirrubina; aumento del ácido úrico; aumento de la gammaglutamiltransferasa; proteinuria, disminución de peso.

Frecuencia no conocida: Aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la HbA1c, aumento de la glucosa sérica en ayuna.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

Interacciones con otros medicamentos:

Interacciones farmacodinámicas: El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante de Atorvastatina con fibratos. También se produce una interacción farmacocinética de Atorvastatina con gemfibrozilo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina. Se han asociado casos raros de miopatía/rabdomiólisis con Atorvastatina, coadministrada con dosis de niacina modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día). Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, provocando colelitiasis.

Código de verificación #SREF-00020V0EF0E62024003262N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622) Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)

Página 4 de 8



CCEF-RC-0056-2025

Interacciones farmacológicas asociadas con el aumento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis.

Ezetimiba:

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

Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva (AUC) media de Ezetimiba total (Ezetimiba + Ezetimiba glucurónido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de C-LDL que se consigue al añadir Ezetimiba – Atorvastatina al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción.

Ciclosporina: en la coadministración de Ezetimiba- Atorvastatina en pacientes con trasplante renal con aclaramiento de creatinina de > 50 ml/min, se produce aumento entre 3 y 4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC medio de Ezetimiba total en comparación con una población control sana.

Fibratos: la administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumentó las concentraciones de Ezetimiba total aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente.

Aunque estos incrementos no se consideraron clínicamente significativos, está contraindicada la coadministración de Ezetimiba – Atorvastatina con gemfibrozilo y no se recomienda el uso con otros fibratos.

Atorvastatina:

Atorvastatina es un sustrato del citocromo P-450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis al aumentar la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con Atorvastatina. Tales inhibidores incluyen a itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir y nefazodona. La administración concomitante de itraconazol aumentó más de 10 veces la exposición al ácido de Atorvastatina (el metabolito activo beta-hidroxilado). Telitromicina aumentó 11 veces la exposición al ácido de Atorvastatina. Debe evitarse la combinación de

Ezetimiba – Atorvastatina con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona, así como con gemfibrozilo, ciclosporina y danazol. Si el tratamiento con inhibidores potentes de la CYP3A4 (medicamentos que aumentan el AUC aproximadamente 5 veces o más) es inevitable, la administración de Ezetimiba – Atorvastatina debe suspenderse mientras dure el tratamiento (y se debe considerar el uso de una estatina alternativa). Cuando se combina

Ezetimiba – Atorvastatina con otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4, como fluconazol, verapamilo o diltiazem, se debe vigilar estrictamente al paciente.

Fluconazol: se han notificado raros casos de rabdomiólisis asociada a la administración concomitante de Atorvastatina y fluconazol. Ciclosporina: el riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina con Ezetimiba – Atorvastatina; por tanto, está contraindicado el uso con ciclosporina.

Aunque no se conoce completamente el mecanismo, se ha demostrado que la ciclosporina aumenta el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El aumento del AUC de Atorvastatina ácida se debe probablemente, en parte, a la inhibición de la CYP3A4.

Danazol: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol con Ezetimiba – Atorvastatina; por tanto, esta combinación está contraindicada.

Gemfibrozilo: gemfibrozilo aumenta el AUC del ácido de Atorvastatina aproximadamente 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la vía de la glucuronidación. Está contraindicada la administración concomitante con gemfibrozilo.

Amiodarona: el riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta cuando se administran concomitantemente amiodarona con Atorvastatina. La dosis de Ezetimiba – Atorvastatina no debería exceder la dosis diaria de 10-20 mg en pacientes que reciben de forma concomitante la medicación con amiodarona.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. La coadministración de esta combinación puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos. Se desconoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámica, farmacocinética o ambas). Ha habido informes de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que estaban

Código de verificación #SREF-00020V0EF0E62024003262N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622) Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)

Página 5 de 8



CCEF-RC-0056-2025

recibiendo esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico es necesario, debe suspenderse el tratamiento con Ezetimiba – Atorvastatina mientras dure el tratamiento con ácido fusídico.

Agentes bloqueantes de los canales de calcio.

Verapamilo: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de verapamilo y Atorvastatina 40 mg o 80 mg. La dosis de Ezetimiba –

Atorvastatina no debe superar los 10 - 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo.

Diltiazem: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de diltiazem con Atorvastatina 80 mg. La dosis de Ezetimiba – Atorvastatina no debe superar los 10 - 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con diltiazem.

Amlodipino: Pacientes en tratamiento con amlodipino y Atorvastatina tienen un mayor riesgo de miopatía. La dosis de Ezetimiba – Atorvastatina no debe superar los 10 - 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.

Inhibidores moderados de la CYP3A4.

Los pacientes que toman Ezetimiba – Atorvastatina, especialmente en dosis elevadas, concomitantemente con otros medicamentos clasificados por tener un efecto inhibitorio moderado sobre la CYP3A4, pueden tener un riesgo elevado de miopatía.

Zumo de pomelo (Toronja): el zumo de pomelo inhibe el citocromo P-450 3A4, debe evitarse el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con Atorvastatina– Ezetimiba.

Colchicina: en pacientes con insuficiencia renal, ha habido informes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y Atorvastatina. Si toman esta combinación, se recomienda una estrecha vigilancia clínica de estos pacientes.

Rifampicina: dado que rifampicina es un inductor potente de CYP3A4, los pacientes sometidos a tratamiento de larga duración con rifampicina (p. ej. tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de Atorvastatina.

Efectos de Atorvastatina – Ezetimiba sobre la farmacocinética de otros medicamentos.

Ezetimiba

En estudios preclínicos, se ha demostrado que Ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre Ezetimiba y fármacos que se conoce son metabolizados por los citocromos P-450 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 Atorvastatina – Ezetimiba se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser vigilado con controles periódicos.

Atorvastatina:

Atorvastatina no tiene un efecto inhibitorio sobre el citocromo P-450 3A4. Por tanto, no se espera que afecte a las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas vía citocromo P-450 3A4.

Anticoagulantes orales: Atorvastatina a dosis de 20 - 40 mg/día potencia modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, comunicado como el cociente internacional normalizado (INR), puede aumentar desde un valor basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios con voluntarios sanos y con pacientes. Se han comunicado muy pocos casos de aumento del INR. En pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe determinarse antes de iniciar el tratamiento con Atorvastatina – Ezetimiba y con la suficiente frecuencia al principio del tratamiento para asegurar que no se producen alteraciones significativas del tiempo de protrombina. Una vez documentado que el tiempo de protrombina se mantiene estable, éste se debe monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de Atorvastatina – Ezetimiba se cambiase o se suspendiera, se debe seguir el mismo procedimiento. El tratamiento con Atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Sobredosis:

Signos y síntomas:

La sobredosis de Ezetimiba - Atorvastatina puede producir exacerbación de las reacciones adversas. Se pueden presentar los síntomas siguientes: dolor muscular, debilidad o calambres musculares, se deben determinar las concentraciones de CK, las cuales pueden estar significativamente elevadas con valores superiores a 5 veces los niveles séricos normales, igualmente

Código de verificación #SREF-00020V0EF0E62024003262N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622) Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)

Página 6 de 8



CCEF-RC-0056-2025

ocurre con las transaminasas séricas. Se han notificado algunos casos de sobredosis; la dosis máxima tomada fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

Tratamiento:

En caso de producirse sobredosis, lo primero será interrumpir el tratamiento con Atorvastatina - Ezetimiba, e instaurarse: Si la ingesta por vía oral ha sido reciente (≤ 1 hora), se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activo (50g). Terapia de sostén, Mantenimiento de una adecuada permeabilidad de las vías aéreas, oxigenación y ventilación.

Tratamiento sintomático:

La monitorización y supervisión médica debe continuar hasta la recuperación del paciente. No existe un antídoto específico.

TEXTOS DE ESTUCHES Y ETIQUETAS:

Vía de administración: Oral.

Indicaciones y posología: A Juicio del Facultativo.

Advertencias:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Contraindicaciones:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

RÉGIMEN DE VENTA Y CONDICIÓN DE DISPENSACIÓN: CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperaturas inferiores a 30 °C.

SISTEMA ENVASE CIERRE APROBADO PARA LA COMERCIALIZACIÓN:

Envase primario: BLÍSTER DE PAO/ALU/PVC, COLOR PLATEADO, OPACO.

Cierre: FOIL DE ALUMINIO (ALU), COLOR PLATEADO, OPACO.

Envase secundario: ESTUCHE DE CARTÓN.

PERIODO DE VALIDEZ:

Se le asigna al producto un período de validez tentativo de veinticuatro (24) meses, almacenado bajo las condiciones climáticas de Venezuela ($30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \pm 5\% \text{ HR}$), en el sistema envase cierre descrito.

PRESENTACIONES APROBADAS:

Venta al Público: Contentivo de 10, 15, 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Muestra Médica: Contentivo de 5, 10, 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

Código de verificación #SREF-00020V0EF0E62024003262N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622) Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)

Página 7 de 8



CCEF-RC-0056-2025

CONSIDERACIONES ADICIONALES

Igualmente, se le informa que dispone de quince (15) días hábiles contados a partir de la recepción del presente oficio, para solicitar a la INSTITUCIÓN, la reconsideración de las exigencias señaladas ANTERIORMENTE. Transcurrido dicho lapso queda usted en la obligación de cumplir con las condiciones de uso bajo las cuales fue aprobado el producto.

El incumplimiento de alguna de las condiciones de comercialización será sancionado con la CANCELACIÓN del Registro Sanitario del producto.

Fecha de emisión: 18 de marzo de 2025



DRA. ESPERANZA BRICEÑO

Presidenta del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Según Decreto N° 4.687 de fecha 12 de mayo de 2022

Publicado en la Gaceta Oficial N° 42.375

230/303

Código de verificación #SREF-00020V0EF0E62024003262N72025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medicamento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622) Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)

Página 8 de 8