



ATORVASTATIN EZETIMIBE

VENTA BAJO RECETA
INDUSTRIA ARGENTINA

Fórmulas

AMPLIAR DUO 10/10

Cada comprimido recubierto de Atorvastatin (identificado con la letra A), contiene: atorvastatin cálcico 10,34 mg. *Excipientes:* lactosa 18,91 mg; celulosa microcristalina 71,50 mg; carboximetilcelulosa 14,95 mg; povidona K-30 5,40 mg; crospovidona 6,50 mg; dióxido de silicio coloidal 0,975 mg; estearato de magnesio 1,625 mg; talco 1,000 mg; bióxido de titanio 1,040 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 1,200 mg; polietilenglicol 6000 0,560 mg.

Cada comprimido de Ezetimibe (identificado con la letra E), contiene: ezetimibe 10,00 mg. *Excipientes:* lactosa 58,30 mg; celulosa microcristalina 36,00 mg; povidona 3,60 mg; croscarmelosa sódica 7,80 mg; lauril sulfato de sodio 3,00 mg; estearato de magnesio 1,30 mg.

AMPLIAR DUO 20/10

Cada comprimido recubierto de Atorvastatin (identificado con la letra A), contiene: atorvastatin cálcico 20,61 mg. *Excipientes:* lactosa 37,82 mg; celulosa microcristalina 143,00 mg; carboximetilcelulosa 29,90 mg; povidona K-30 10,80 mg; crospovidona 13,00 mg; dióxido de silicio coloidal 1,950 mg; estearato de magnesio 3,250 mg; talco 2,000 mg; bióxido de titanio 2,080 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2,400 mg; polietilenglicol 6000 1,120 mg.

Cada comprimido de Ezetimibe (identificado con la letra E), contiene: ezetimibe 10,00 mg. *Excipientes:* lactosa 58,30 mg; celulosa microcristalina 36,00 mg; povidona 3,60 mg; croscarmelosa sódica 7,80 mg; lauril sulfato de sodio 3,00 mg, estearato de magnesio 1,30 mg.

Acción Terapéutica: hipocolesterolemiante.

Indicaciones: **AMPLIAR DUO®** está indicado frente a la falla terapéutica de la monoterapia con atorvastatin o ezetimibe, o para reducir la dosis diaria de atorvastatin, con mantenimiento de los resultados terapéuticos. Los pacientes deben realizar una dieta para disminuir los niveles de colesterol.

Tratamiento adyuvante a la dieta para disminuir los niveles elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y en la dislipemia

1

La eliminación de la droga madre y sus metabolitos se realiza primariamente a través de la bilis después de su metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, la droga no parece sufrir recirculación enterohepática. La vida media de eliminación es de 14 horas, aunque la vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20-30 horas, debido a la actividad de los metabolitos. Menos del 2% de una dosis de atorvastatin se recupera sin cambios en la orina después de su administración oral.

Tras la administración oral, ezetimibe es absorbido y extensivamente conjugado a un glucurónido fenólico farmacológicamente activo. Tras una dosis única de 10 mg se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de ezetimibe (3.4 a 5.5 ng/ml) entre 4 y 12 hs., mientras que el pico máximo de ezetimibe glucurónido (45 a 71 ng/ml) se alcanza entre la primera y segunda hora. Esta proporcionalidad entre las concentraciones de ambos compuestos se mantuvo con dosis de 5 a 20 mg. Ezetimibe presenta una biodisponibilidad variable según el paciente.

Ezetimibe puede ser administrado con o sin alimentos ya que la ingesta alimentaria no modifica la tasa de absorción. Tanto el ezetimibe como su forma conjugada se transportan altamente ligados (>90%) a las proteínas plasmáticas. La forma conjugada es excretada por vía biliar y renal. La relación plasmática porcentual entre ezetimibe libre y la forma conjugada es de 10-20% a 80-90% respectivamente, siendo ambos compuestos lentamente eliminados del plasma, con una vida media de aproximadamente 22 hs. y una eliminación prácticamente total a las 48 hs. Se considera que un 78% de la dosis administrada se elimina por vía fecal mientras que un 11% lo hace por vía urinaria.

Posología y Modo de administración

Hipercolesterolemia (heterocigota familiar y no familiar) y dislipemia mixta (Fredrickson) tipos IIa y IIb): la dosis inicial recomendada es de 10 mg de atorvastatin y 10 mg de ezetimibe una vez al día. **AMPLIAR DUO®** debe ser administrado en una sola toma diaria en cualquier momento del día, antes o después de la comida. El comprimido de atorvastatin, (identificado con la letra A) y el de ezetimibe (identificado con la letra E) deben ingerirse en la misma toma. Una dosis de **AMPLIAR DUO®** está compuesto por un comprimido de atorvastatin y uno de ezetimibe.

El tratamiento debe adecuarse a la respuesta individual y al objetivo terapéutico. Después de iniciar el tratamiento y durante la titulación de la dosis los niveles plasmáticos de lípidos deben controlarse cada 2 a 4 semanas para realizar el ajuste de dosis. Dado que el objetivo terapéutico es reducir los niveles de LDL se recomienda utilizar la concentración de LDL como dato previo al inicio del tratamiento y como valor control de la respuesta terapéutica. Solo en casos en los que no se dispone de la medición de LDL, puede utilizarse como dato el nivel de colesterol total.

En aquellos pacientes sin respuesta adecuada a la dosis de 20 mg diarios de atorvastatin, debe iniciarse el tratamiento directamente con **AMPLIAR DUO® 20/10**.

En los pacientes con respuesta inadecuada a 10 mg diarios de ezetimibe como

3

que desarrollen cuadros compatibles con miopatía o en aquellos que tengan un factor que los predisponga al desarrollo de insuficiencia renal aguda secundaria a rhabdomiclisis (ej.: hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, infecciones severas, alteraciones metabólicas severas, crisis convulsivas).

La administración simultánea de ezetimibe en pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa no aumenta la incidencia de miopatía que éstos ocasionalmente generan.

En estudios clínicos efectuados en pacientes con insuficiencia hepática de grado variable, el área bajo la curva de ezetimibe aumentó aproximadamente 3 a 4 veces y 5 a 6 veces, respectivamente, en pacientes con moderada o severa falla hepática. Por consiguiente, desconociéndose los efectos de esta mayor exposición al ezetimibe en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda el uso de esta medicación en estos enfermos.

En pacientes con insuficiencia renal severa el área bajo la curva de ezetimibe aumentó sólo 1,5 veces en relación con los sujetos normales, por lo cual el uso en estos casos no presenta recomendaciones especiales.

Precauciones

-Insuficiencia renal: el deterioro de la función renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas y sobre los efectos hipolipemiantes por **AMPLIAR DUO®**. Por lo tanto, no es necesario realizar ajustes en la dosis para estos pacientes.

-Insuficiencia hepática: las concentraciones plasmáticas de atorvastatin aumenta en forma pronunciada en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica.

-Hígado: en estudios con ezetimibe como única terapia hipolipemiante, la incidencia de elevación de transaminasas fue similar a la del grupo placebo. En estudios clínicos utilizando ezetimibe asociado a un inhibidor de la HMG-CoA reductasa la elevación de las transaminasas se observó en 1,3% de los casos, y en 0,4% de los pacientes tratados solamente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, sinolestias asociadas, y desaparecieron al discontinuar la terapia. En consecuencia, cuando el ezetimibe sea administrado junto con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, deberán realizarse exámenes periódicos evaluando la función hepática.

El ezetimibe no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Embarazo y lactancia: contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres en edad fértil que reciban tratamiento con **AMPLIAR DUO®** deben utilizar un método anticonceptivo adecuado. No existen datos sobre la excreción de las drogas en leche materna, por lo que se recomienda suspender la lactancia cuando la madre reciba tratamiento con este fármaco.

Uso pediátrico: se desaconseja el tratamiento con **AMPLIAR DUO®** en niños.

Uso en geriatría: las concentraciones plasmáticas de atorvastatin en sujetos añosos (mayores de 65 años) son mayores cuando se compararon con adultos

5

Gemfibrozil: en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozil aumentó la concentración de ezetimibe en un 70%.

Inhibidores de HMG-CoA reductasa: no se observaron interacciones farmacocinéticas entre ezetimibe y atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin o fluvastatin.

Ciclosporina: en un estudio con trasplante renal que recibía ciclosporina los niveles de ezetimibe aumentaron 12 veces. En consecuencia, los pacientes que reciben ezetimibe y ciclosporina deben ser cuidadosamente monitoreados.

El ezetimibe no ha demostrado interacciones farmacológicas significativas cuando se administra simultáneamente con warfarina, digoxina, anticonceptivos orales, cimetidina o glicipida.

Reacciones adversas: las reacciones adversas con atorvastatin son generalmente leves y transitorias.

En ensayos clínicos, menos del 2% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos causados por atorvastatin.

-En general: infección, cefalea, síndrome gripal, dolor abdominal, dolor lumbar, reacción alérgica, astenia, edema facial, fiebre, rigidez cervical, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema generalizado.

-Aparato digestivo: constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, tests anormales de funcionamiento hepático, úlcera duodenal o gástrica, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática, gastroenteritis, colitis, vómitos, gastritis, hemorragia rectal, esofagitis, glositis, ulceración de la boca, estomatitis, anorexia, aumento del apetito, disfagia, dolor biliar, melena, hemorragia gingival.

-Aparato respiratorio: sinusitis, faringitis, neumonía, asma, epistaxis.

-Sistema Nervioso: parestesias, somnolencia, amnesia, alteraciones del sueño, disminución de la libido, ataxia, neuropatía periférica, torticolis, parálisis facial, hiperkinesia.

-Aparato musculoesquelético: artralgias, mialgias, calambres musculares, bursitis, tenosinovitis, miastenia, miositis.

-Piel y anexos: eritema, prurito, dermatitis de contacto, alopecia, piel seca, sudoración, acné, urticaria, eczema, seborrea, úlceras de piel.

-Aparato urogenital: aumento de la frecuencia urinaria, cistitis, hematuria, impotencia, disuria, litiasis renal, nocturia, epididimitis, enfermedad fibroquística de la mama, hemorragia vaginal, albuminuria, agrandamiento de la mama, metrorragia, nefritis, incontinencia urinaria, retención urinaria, eyaculación anormal.

-Órganos de los sentidos: ambliopía, tinitus, sequedad de la conjuntiva, alteraciones de la refracción, ojo rojo, sordera, parosmia, pérdida del gusto, disgeusia.

-Aparato cardiovascular: palpitaciones, vasodilatación, síncope, migraña, hipertensión ortostática, flebitis, arritmia.

-Alteraciones metabólicas: hiperglucemia, aumento de la CPK, gota, aumento de peso, hipoglucemia.

-Sangre y sistema linfático: equimosis, anemia, linfadenopatía,

7

mixta (tipos Fredrickson II a y II b). **AMPLIAR DUO®** también está indicado en la reducción del colesterol total y del LDL colesterol en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota como adyuvante a otros tratamientos hipocolesterolemiantes (ej.: aféresis de LDL) o en caso de no disponer de estos tratamientos.

Acción Farmacológica: atorvastatin actúa reduciendo los niveles de lípidos en la sangre. Es un inhibidor competitivo y selectivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y limitante de la biosíntesis de colesterol.

Tanto el atorvastatin como sus metabolitos poseen actividad farmacológica. El hígado representa el principal sitio de acción y el principal órgano encargado de la síntesis de colesterol y la depuración de las LDL.

Ezetimibe reduce los niveles plasmáticos de colesterol inhibiendo su absorción en el intestino delgado. Ezetimibe no inhibe la síntesis hepática de colesterol ni aumenta la excreción de ácidos biliares, sino que parece actuar localizadamente en el ribete en cepillo del intestino delgado inhibiendo la absorción de colesterol, determinando una disminución en la llegada del colesterol intestinal al hígado. De este modo se logra una reducción de los depósitos hepáticos de colesterol y un aumento en el clearance de colesterol sanguíneo. Este mecanismo distintivo es complementario al de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Ezetimibe no mostró efectos significativos sobre las concentraciones plasmáticas de vitaminas liposolubles (A, D y E), ni afectó la producción de hormonas esteroideas de corteza adrenal.

Farmacocinética: luego de su administración oral atorvastatin se absorbe rápidamente; alcanzando picos de concentración plasmática entre 1 a 2 hs. La biodisponibilidad es de 12% y la inhibición de la HMG-CoA reductasa es de un 30%. La baja disponibilidad se atribuye a depuración en la mucosa gastrointestinal y a un efecto de primer paso hepático. La presencia de alimentos disminuye la velocidad y el grado de absorción en un 25% y 9%, respectivamente. Cuando se mide la reducción de LDL por medio de la Cmax. y el área bajo la curva de concentración plasmática, dicha reducción es similar cuando se administra con o sin alimentos. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatin son menores después de la administración vespertina cuando se compara con la administración matinal. Sin embargo, la reducción del LDL-colesterol no se afecta por el momento del día en que administra la dosis.

La unión a proteínas plasmáticas supera un 98%. En animales de experimentación atorvastatin se eliminó por leche materna.

La droga es extensamente metabolizada a derivados orto y parahidroxilados y a varios productos de beta-oxidación. Un 70% de la actividad inhibitoria sobre la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos. El citocromo P-450 3A4 parece tener importancia en el metabolismo de atorvastatin, como lo demuestran estudios in vitro en los que se empleó eritromicina.

2

monoterapia el tratamiento deberá iniciarse con **AMPLIAR DUO® 10/10**.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: en estos casos, **AMPLIAR DUO®** se utiliza como tratamiento adjunto a otros para disminuir la concentración plasmática de lípidos (ej.: aféresis de LDL) o cuando estos no pudieran utilizarse o no estuvieran disponibles.

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

Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula, enfermedad hepática activa, niveles de transaminasas elevados en forma persistente (más de 3 veces el límite superior de la normalidad), embarazo, lactancia, mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado.

Advertencias

-Efectos hepáticos: al igual que con otros agentes de la misma clase, en pacientes medicados con atorvastatin se informaron elevaciones moderadas de las transaminasas séricas (> de 3 veces el límite superior de la normalidad).

En ensayos clínicos, se observaron en menos del 1% de los pacientes niveles persistentemente altos de transaminasas. Con la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento los niveles de enzimas hepáticas volvían a valores pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatin, sin secuelas. Se recomienda realizar tests de función hepática antes de comenzar la administración del fármaco y posteriormente en forma periódica una vez iniciada la terapia. Se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con **AMPLIAR DUO®** en caso de detectarse aumentos en las transaminasas.

AMPLIAR DUO® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o en aquellos con una importante ingesta alcohólica. La presencia de enfermedad hepática activa o niveles persistentemente elevados de transaminasas son contraindicaciones para el uso de **AMPLIAR DUO®** (Ver contraindicaciones).

-Efectos musculoesqueléticos: la administración de atorvastatin puede producir miopatía, caracterizada por dolor o debilidad muscular acompañados de aumentos de la fosfocreatinquinasa (CPK) > 10 x ULN. Los pacientes deben informar sobre la aparición de dolor muscular sin causa aparente, debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre o malestar general. El tratamiento con **AMPLIAR DUO®** debe suspenderse ante la persistencia de niveles elevados de CPK o ante la sospecha o diagnóstico de miopatía.

La administración simultánea con ciclosporina, eritromicina, niacina, derivados del ácido fibrótico o antifúngicos azólicos aumenta el riesgo de desarrollo de miopatía. En casos donde se usen tratamientos combinados con las drogas anteriormente mencionadas se recomienda realizar determinaciones de CPK en forma periódica, si bien esta conducta puede no prevenir la aparición de una miopatía severa.

AMPLIAR DUO® debe suspenderse en forma temporaria en todos los pacientes

4

jóvenes (en un 40% para la concentración plasmática máxima y en un 30% para el área bajo la curva). Los efectos sobre los lípidos, sin embargo, fueron similares para ambas poblaciones.

La efectividad y seguridad del ezetimibe fue evaluada en un grupo de pacientes de más de 75 años, sin hallar diferencias significativas respecto del grupo control.

Interacciones medicamentosas

Atorvastatin

Existe aumento en el riesgo de desarrollo de miopatía en pacientes que reciben tratamiento simultáneo con ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, eritromicina, antifúngicos azólicos o niacina.

Antiácidos: la administración simultánea de atorvastatin con antiácidos que contienen hidróxido de magnesio o aluminio reduce las concentraciones plasmáticas del primero en un 35%. Sin embargo, las reducciones de LDL-colesterol no se vieron afectadas.

Antipirina: atorvastatin no afectó la farmacocinética de la antipirina, por lo tanto, no son de esperar interacciones con drogas que se metabolizan a través de las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestiramina: la administración simultánea con colestiramina reduce las concentraciones plasmáticas de atorvastatin en aproximadamente un 25%. Sin embargo, los efectos sobre la reducción de los niveles de lípidos son mayores cuando ambas drogas se administran en forma conjunta.

Digoxina: los pacientes en tratamiento con digoxina deben ser controlados, debido a que la administración de atorvastatin aumentó las concentraciones plasmáticas de digital en un 20%.

Eritromicina: la administración de eritromicina, inhibidor del citocromo P450 3A4, se asoció con aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatin.

Anticonceptivos orales: los valores del área bajo la curva de concentración de noretindrona y etilestradiol aumentaron en 30% y 20% respectivamente cuando se administraron en forma simultánea con atorvastatin. Este efecto debe considerarse cuando se selecciona un anticonceptivo oral en una mujer que recibe tratamiento con **AMPLIAR DUO®**.

Atorvastatin no demostró interacciones clínicamente significativas con warfarina, cimetidina, agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo hormonal.

Ezetimibe

Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuye el área bajo la curva de ezetimibe en 55%, por lo cual los beneficios de asociar ezetimibe al tratamiento con colestiramina son mínimos.

Fibratos: la efectividad y seguridad del ezetimibe asociado con fibratos no ha sido establecida. En un estudio en perros el ezetimibe aumentó el contenido de colesterol en bilis, que podría potenciar el conocido aumento en la excreción de colesterol hacia bilis generado por los fibratos. En consecuencia no se recomienda la coadministración de ezetimibe y fibrato.

En un estudio farmacocinético la administración concomitante de fenofibrato aumentó la concentración de ezetimibe en un 50%.

6

trombocitopenia, petequias.

En los estudios clínicos ezetimibe fue habitualmente bien tolerado, siendo las reacciones adversas leves y transitorias. La incidencia global de efectos secundarios observados con ezetimibe fue similar a la comunicada con placebo, lo mismo que la tasa de interrupción de tratamiento. Las reacciones fueron las reacciones adversas más comunes (≥ 1 en 100/100, <1/10) vinculadas a la droga, en los pacientes que recibieron ezetimibe solo: cefalea, dolor abdominal y diarrea.

Cuando ezetimibe fue coadministrado con una estatina, los efectos adversos más comunes fueron: cefalea, fatiga, dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, náuseas, incremento en las transaminasas (Ver precauciones) y mialgias.

Sobredosificación: no se conoce un tratamiento específico en caso de sobredosis por atorvastatin y/o ezetimibe. En estos casos se recomienda tratar al paciente en forma sintomática y deben indicarse medidas de soporte vital. Se desaconseja el empleo de hemodiálisis, debido al alto porcentaje de atorvastatin unido a proteínas plasmáticas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación

AMPLIAR DUO® 10/10: envase con 30 comprimidos recubiertos de atorvastatin 10 mg y 30 comprimidos de ezetimibe 10 mg, para 30 tomas conjuntas.

AMPLIAR DUO® 20/10: envase con 30 comprimidos recubiertos de atorvastatin 20 mg y 30 comprimidos de ezetimibe 10 mg, para 30 tomas conjuntas.

Fecha de última revisión: julio de 2007.

Forma de conservación

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

- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD Y BIENESTAR.

AMPLIAR®: Certificado N° 48.257

NALECOL®: Certificado N° 51.617

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Buenos Aires

E-0604-02 / D1443 / Act.10/2009